



TITLE:

KLINISCHE BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE INTRAVENÖSE INFUSION DES FETTES.

AUTHOR(S):

TATUMI, WATARU

CITATION:

TATUMI, WATARU. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE INTRAVENÖSE INFUSION
DES FETTES.. 日本外科宝函 1957, 26(1): 1-37

ISSUE DATE:

1957-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206339>

RIGHT:

日本外科寶函 第26卷 第1号

ARCHIV FÜR JAPANISCHE CHIRURGIE

XXVI. BAND, 1. HEFT, 1. JAN. 1957.

原 著

KLINISCHE BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE INTRAVENÖSE INFUSION DES FETTES.

Von

WATARU TATSUMI

Aus dem Laboratorium der II. Chir. Univ.-Klinik Kyoto.
(Direktor: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Aufgenommen am 1. November 1956

I. EINLEITUNG

Operationsgefahren lassen sich im allgemeinen in die Gefahren, die die Operation selbst mit sich bringt und diejenigen, die vom krankhaften Befinden der Patienten herrühren, einteilen. Die prä- und postoperative Verstärkung der Ernährung bezweckt die möglichst weitgehende Beseitigung der letzteren Art der Operationsgefahr. Sie macht es sich nämlich zum Ziele, das allgemeine Befinden der Patienten schon vor der Operation so weit zu verbessern, dass sie dem auszuführenden Operationsmodus gut standhalten können. Weiter bezweckt sie auch, durch eine Verstärkung der Ernährung auf der prä- und postoperativen Phase die der Operation folgende Rekonvaleszenz so gut wie möglich zu beschleunigen. So haben die Chirurgen sich fortwährend bemüht, einerseits verbesserte und neue Operationsmethoden zu erfinden, anderseits aber eine ideale Art der verstärkten Ernährung festzustellen. Und heute haben wir eine parenterale Ernährung mit Kohlenhydrat, Aminosäuren, Vitaminen, Salzen usw., durch welche unser Wunsch zu einem gewissen Grade befriedigt werden kann. Nur die Ernährung mit Fetten ist noch nicht mit Ernst angegriffen worden und befindet sich noch im Zustande einer allgemeinen Vernachlässigung.

Nicht, dass es an den Versuchen auf diesem Gebiete gänzlich gefehlt hätte. Schon früh haben sich MENDEL und KOEHNE mit diesem Gegenstande abgegeben. In letzter Zeit sind Forschungen durch McKIBBIN³⁸⁾, SHAFIROFF⁴²⁾, MANN, GEYER³⁶⁾ u. a.³⁹⁾ in rascher Folge veröffentlicht worden. Aber man hat noch den Eindruck, dass eine zuverlässige, praktisch-klinische Anwendung davon noch lange nicht erreicht ist.

1949 ist es HIKASA¹⁵⁾ in unserem Laboratorium gelungen, eine intravenös einspritzbare Fettemulsion aus Lebertran herzustellen. Dann haben ASADA²⁾, TSUKADA⁴⁹⁾, NAKATA³¹⁾, SENO⁴⁰⁾, OSA³⁵⁾, HASHINO¹⁴⁾, OTANI³⁰⁾ u. a. durch Tierversuche vom morphologischen sowie auch biochemischen Standpunkte aus die bei der intravenösen Infusion dieser Emulsion erfolgenden Stoffwechselprozesse untersucht und konnten klar feststellen, dass die intravenöse Infusion des Fettes in Form von Emulsion, wie wir es tun, eine ideale Art der parenteralen Ernährung mit Fetten ist, und dass sie auch grosse Ernährungseffekte in Aussicht stellt.

Dann folgten aber fundamentale Forschungen durch andere Mitglieder unseres Laboratoriums, wodurch an dieser anfänglichen Fettemulsion fortwährende Verbesserungen vorgenommen wurden, so dass heute ausschliesslich nur diejenige Fettemulsion verwendet wird, zu deren Herstellung das aus der Triglyzeride der höheren Fettsäuren bestehende Sesamöl gebraucht wird. Ich habe auch aus dem praktisch-klinischen Standpunkte aus eine Verbesserung an dieser Fettemulsion versucht. Dabei wollte ich ausserdem in die Abwechselung des Fettstoffwechsels vor und nach der Operation und weiter in die Ernährungseffekte der Infusion der betreffenden Fettemulsion zu einem gewissen Grade Einsicht bekommen. Zu diesem Zwecke ist dieses mein Experiment ausgeführt worden.

II. EXPERIMENTALMATERIALIEN

1. Fettemulsion: Ausschliesslich wurden die 20% von Lebertran oder Sesamöl enthaltenden Fettemulsion angewandt. Jede dieser Emulsionen enthielt ausser Fett auch 7% von Glukose. Wie in den Ergebnissen der von den Laboratoriumsmitgliedern angestellten Experimente klar ersichtlich ist, lässt sich bei der intravenösen Infusion dieses Materials gar keine Gefahr vom Entstehen einer Fettembolie feststellen.

2. Gleichzeitig gebrauchte Arzneimittel: Als Methionin wurde das *l*-Methionin, als Riboflavin das Riboflavin-5'-Phosphate⁶⁾, als Vitamin C die *l*-Askorbinsäure und als Nikotinsäure das Niacinamide gebraucht, wobei jedes dieser Mittel in wässriger Lösung verwendet wurde.

III. EXPERIMENTALMETHODEN

1. Bestimmungsmethode für Serumfette: Jedesmal wurden über das Serum zur Hungerszeit Messungen angestellt⁷⁹⁾.

(i) Bestimmungsmethode für gesamten Fettsäure-Konzentration: Hierfür wurde die *Van de Kammer* A-Methode⁵⁰⁾ angewandt.

(ii) Bestimmungsmethode für Neutralfett-Konzentration: Es wurde hierfür die *Van de Kammer* B-Methode⁵⁰⁾ in Anwendung gebraucht.

(iii) Bestimmungsmethode für Phosphatid-Konzentration³⁷⁾: Es wurde die folgende Methode verwendet. Das Serum wird in einer Bloorschen Lösung aufgelöst, oxydiert, dann durch Ammoniummolybdat- und Aminonaphtholsulphonsäure-Lösung koloriert. Der Durchgusslässigkeitssatz der zu untersuchenden Lösung wird mittels des Elektrokolorimeters bestimmt. Es wird auch der Lipoidphosphor-Wert gemessen, welcher dann in Phosphatidmenge umgerechnet wird.

2. Bestimmungsmethode für Stickstoffmenge des zu untersuchenden Materials: Zu dieser Bestimmung wurde ausschliesslich die Mikro-KJELDAHLSche Methode⁹⁾ angewandt.

3. Plasmazellenfärbungsmethode: Bei der Operation wurde ein Teil des grossen Netzes abgeschnitten. Daraus wurden Extensionspräparate hergestellt, welche mit GIEMSA'scher Färbung gefärbt und mikroskopiert wurden.

IV. RESULTAT UND DISKUSSION

1. Über die Nebenwirkungen, welche mit der Infusion der Fettemulsion verursacht werden und über die Infusionsmethoden dieser Emulsion.

Bei der Infusion der anfänglichen, aus Lebertran hergestellten Fettemulsion in die menschlichen Venen sind die Tatsachen festgestellt worden, dass in den meisten Fällen gleichzeitig mit und unmittelbar nach der Infusion schon Dyspnoe, intrathorakale Agonie, Errötung am Gesicht, Nausea, Erbrechen, Lumbago und andere Symptome hervortraten und dass eine oder eine halbe Stunde danach zusammen mit einem heftigen Schüttelfrost ein Körpertemperaturanstieg verursacht wurde.

Wir untersuchten auf dem Wege des Tierversuches den Entstehungsmechanismus dieser Nebenwirkungen und haben klargelegt, dass sie von den in Lebertranemulsion in verhältnismässig reichlicher Menge enthaltenen, stärker ungesättigten Fettsäuren und von den unverseifbaren Stoffen herrühren.* Gleichzeitig ist es IZUKURA¹⁶⁾ gelungen, festzustellen, dass im Vergleich mit der Triglyzeride der stärker ungesättigten Fettsäuren die Triglyzeride-Emulsion der anderen höheren Fettsäuren (wie Myristin-, Palmitin-, Stearin- Olein- und Linolsäure) ausser den oben genannten viel glattere Stoffwechselprozesse im menschlichen Körper hat und auch hinsichtlich der Ernährungseffekte eine viel grössere Leistung erweist als die andere. Auch bestätigt TAN¹⁷⁾ mit seinen Forschungsergebnissen die Tatsache, dass man sich immer einer Triglyzeride-Emulsion der höheren Fettsäuren bedienen muss, wenn Fett in emulgierter Form in das Zirkulationsblut unmittelbar eingespritzt werden sollen, wie wir es erzielen, und der Zweck der parenteralen Ernährung genügend erreicht werden soll. So sind wir denn zum Schluss gelangt, dass zum Zweck der intravenösen Infusion des Fettes zu gebrauchender Rohstoff der Lebertran äusserst unzweckmässig ist und dafür ist es uns jetzt gelungen, die aus Sesamöl hergestellte 20%ige Fettemulsion herzustellen.

Bei der intravenösen Infusion dieser Emulsion in den menschlichen Körper wurde, wie die Tierversuchsergebnisse OTANI¹⁸⁾ zeigen, eine bedeutende Senkung der Entstehungsfrequenz der obigen Nebenwirkungen beobachtet. Auch bei etwaigem Auftreten derselben war ihre Stärke in hohem Grade gemildert und jene Stärke, in der sie bei der Infusion der Lebertranemulsion hervorgetreten waren, war überhaupt nicht mehr

*OTANI¹⁸⁾ in unserem Laboratorium hatte vermutete, dass die Entstehung der Hämolyse und der fettigen Infiltration in der Leber bei intravenöser Infusion von Lebertranemulsion auf dem Vorhandensein der darin enthaltenen niedrigeren Fettsäuren beruhe. Aber nach neuester, chromatographischer Untersuchung Tans¹⁷⁾ ist es bemerkt worden, dass diese Vermutung eine irrtümliche war und die Entstehung dieser Nebenwirkungen auf dem Vorhandensein der darin enthaltenen stärker ungesättigten Fettsäuren beruht.

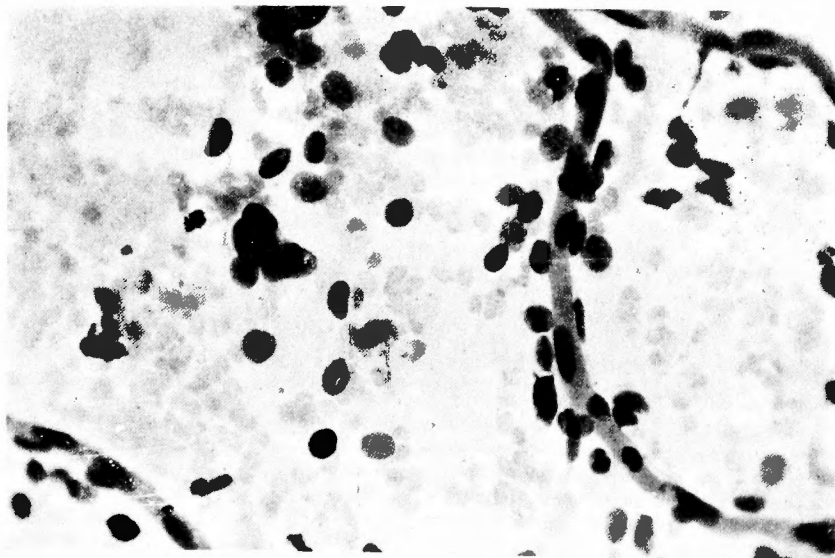
Tafel 1-a. Die Nebenwirkungen bei der Infusion von 50 cc 20%iger alter Sesamölemulsion.

Diagnose	Magenkrebs	Magenulcus	Duodenalulcus	Periduodenitis	Ösophaguskrebs	Rektumkrebs	Rektumstenose (Dysenterie)	Appendicitis	Bauchneurose	Bauchwandhernia	Darmfistel	Nierenstein-Krh.	Nierenruptur	Spontangiangrän	Periproktaler Abszess	Unterkieferfraktur	Fingerfraktur	Summe
Zahl der Patienten	9	5	4	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	36
Nebenwirkung																		
Errötung am Gesicht	3		1			1	1			1		1		1	1	1		11
Intrathorakale Agonie	1															1		2
Dyspnoe							1											1
Nausea																		0
Erbrechen																		0
Lumbago	2																	2
Frost								1			1							2
Schüttelfrost	1									1			1					3
Körpertemperatur- anstieg	1									1			1					3

zu spüren. Nebenwirkungen wie Nausea und Erbrechen, die bei der Infusion der Lebertranemulsion beobachtet worden waren, sind restlos verschwunden. (Tafel 1-a)

Aber bei der Herstellung der betreffenden Fettemulsion wurden als Stabilisatoren ausschliesslich Sorbitan monostearate und Polyoxyethylen sorbitan monostearate gebraucht. Nun konnte OTANI²⁹⁾ feststellen, dass diese Stabilisatoren eine merk-

Zeichnung 1. Die Plasmazellenfärbung des menschlichen grossen Netzes bei der Infusion von Fettemulsion.



liche Gewebsreaktion aufweisen, welche zum Entstehen obiger Nebenwirkungen führen kann. Daraufhin machte OTANI den Vorschlag, dass zum Stabilisator für die Herstellung der intravenös einzuspritzenden Fettemulsion andere Mittel als die oben genannten verwendet werden sollen. Gemäss dieser neuen Einstellung ist es ihm gelungen, eine neue Sesamölemulsion herzustellen.

Bei der intravenösen Infusion dieser neuen, von OTANI hergestellten Sesamöl-emulsion in den menschlichen Körper liess sich, wie Zeichnung 1 zeigt, das Auftreten der Plasmazellen des grossen Netzes überhaupt nicht beobachten. Schon daraus ist auch zu schliessen, dass bei Verwendung dieser von OTANI verbesserten Sesamöl-emulsion keine Gefahr von Entstehen einer Gewebsreaktion vorhanden ist. Dabei hat man auch feststellen können, dass hier, wie Tafel 1-b zeigt, die Entstehungsfrequenz der Nebenwirkungen viel geringer geworden ist als es bei Verwendung jener Emulsion der Fall war, zu deren Herstellung Sorbitan monostearate und Polyoxyethylen sorbitan monostearate gebraucht worden waren.

Aber wie OTANI³⁰⁾ auch schon nachgewiesen hat, ist auch die Triglyzeride der höheren Fettsäuren nicht gänzlich frei von Hämolyse. Auch bei ihrer Infusion ist ein gewisser Grad von Hämolyse unvermeidlich. Aus dieser Hinsicht hat OTANI an der obigen Sesamölemulsion weitere Verbesserungen vorgenommen und es ist ihm endlich gelungen, eine auch von dieser Gefahr fast gänzlich freie Sesamölemulsion herzustellen. Und bei der intravenösen Infusion dieser Emulsion ist festgestellt

Tafel 1-b. Die Nebenwirkungen bei der Infusion von 50 cc 20%iger verbesserter neuester Sesamölemulsion.

	Zahl der Patienten	Diagnose
Nebenwirkung		Magenkrebs Magenulcus Magentypse Duodenalulcus Duodenaldivertikel Ösophaguskrebs Gutartige Ösophagusstenose Rektumkrebs Peritonitis tub. Ovarialtumor Pankreatitis Wanderniere Rez. d. Uteruskarzins Spontanangran Periproktaler Abszess Mammakarzinom Rez. d. Oesophaguskarzinom Lymphadenomatose Traumatische Urethralstriktur Varicocele testis Verbrennung (Unterschinken) Perikostaltuberkulose Summe
Errötung am Gesicht	1	
Intrathorakale Agonie		
Dyspnoe	2	
Nausea		
Erbrechen		
Lumbago	1	
Frost		
Schüttelfrost		
Körpertemperaturanstieg		

worden, dass die Entstehungsfrequenz der Nebenwirkungen weiter gesunken ist, so dass sie nur bei 2 von 66 Patienten zu beobachten waren.

Allerdings muss man, wie es sich von selbst versteht, bei der Infusion dieser Emulsion stets auf das Auftreten eines Kolloid-Schocks achten. Man muss nämlich wohl darauf gefasst sein, dass während bei Kaninchen die betreffende Fettemulsion gänzlich frei von der Gefahr des Kolloid-Schocks ist, bei menschlichen Köpern die rasche intravenöse Infusion derselben noch derartigen Schock verursachen kann.

Es ist schon lange bekannt, dass bei intravenöser Infusion einer dicken kolloidalen Lösung ein Kolloid-Schock als physiologische Erscheinung nicht ausbleibt. Infolgedessen ist es wohl zu erwarten, dass auch unsere 20%ige Sesamölemulsion, welche doch eine Art von kolloidale Lösung ist, eine derartige Erscheinung verursachen muss, wenn sie als Rohflüssigkeit eingespritzt wird, und dass dadurch ein Symptom zu beobachten ist, das dem sogenannten Tachyphylaxis ähnlich aussieht. So mussten wir denn notgedrungen an eine Verhütungsmassregel denken. Es versteht sich zwar von selbst, dass dazu jene Methode die idealste ist, bei welcher die in den Blutstrom einfließende Menge von Fett erst allmählich gesteigert wird, wie es in dem Absorptionszustand bei Aufnahme von Fett per os vorgeht. In Wirklichkeit aber bereitet dieses Verfahren in mancher Hinsicht Schwierigkeiten. Es musste nun ein anderes Verfahren, das jenes wohl ersetzen kann, erfunden werden. Da sind wir darauf aufmerksam geworden, dass die betreffende Erscheinung, wie es in der Forschung Professor MASAKIS²⁷⁾ über das Wesen des Kolloid-Schocks klar ersichtlich ist, die Eigenart hat, nur bei der ersten Infusion der kolloidalen Lösung aufzutreten. Und nun haben wir uns eben diese Eigenart zunutze gemacht und jetzt bedienen wir uns ausschliesslich der folgenden Infusionsmethode.

Bei der ersten Infusion verfährt man nämlich so: man verdünnt 4~5 cc von 20%iger Sesamölemulsion mit 5~20%iger Glukosenlösung um das Zehnfache und spritzt sie sehr langsam intravenös ein, 5~10 Minuten nach dieser Infusion wird dann 50 cc von 20%iger Emulsion, welche mit 20~40 cc von 20%iger Glukosenlösung und verschiedenen Vitaminen gemischt ist, intravenös eingespritzt.

Und vom zweiten Male ab wird auf Grund der bisherigen Resultate der in unserem Laboratorium angestellten Experimente jedesmal zum Zweck des glatten oxydativen Abbaus des eingespritzten Fettes grundsätzlich für je 50 cc von 20%iger Emulsion 20~40 cc von 20%iger Glukosenlösung gleichzeitig gebraucht. Durch diese intravenöse Infusion, welche ohne Zeitabstand von mehr als 24 Stunden, je zweimal den Tag, morgens und abends durchgeführt wird, ist es uns möglich geworden, 20 g Fett, also die Menge, welche dem Menschen pro Tag als notwendig gilt, parenteral und intravenös, ohne Nebenwirkungen einzuspritzen, wie es oben geschildert ist.

Für die Patienten, die sich zum Zweck der Radikaloperation von Ösophaguskrebs usw. einer Thorakotomie unterzogen, und bei denen eine Herabsetzung der insbesondere den Fettstoffwechsel betreffenden Lungenfunktion³⁰⁾ für eine bestimmte Zeit der postoperativen Phase zu befürchten war, wurde, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Notwendigkeit einer langsam auszuführenden Infusion, 100 cc von 20%iger Emulsion, mit 5%iger Glukosenlösung auf mehr als das Zehnfache verdünnt und

Zeichnung 2-a. E.E.G. bei der Infusion von Lebertranemulsion.

Vor der Infusion.

1 sec.

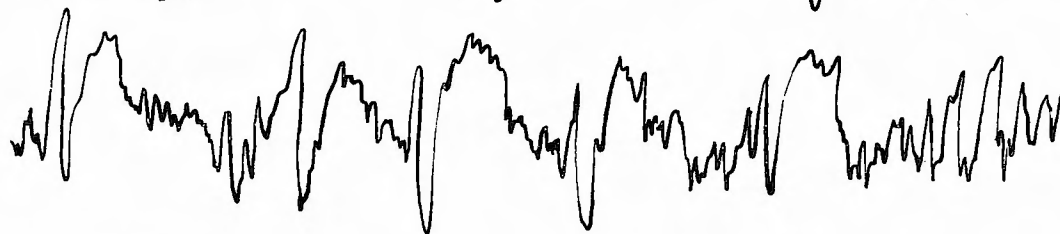


35 Minuten nach der Infusion.

LT



LT-RT bipol.



LF-RT bipol.



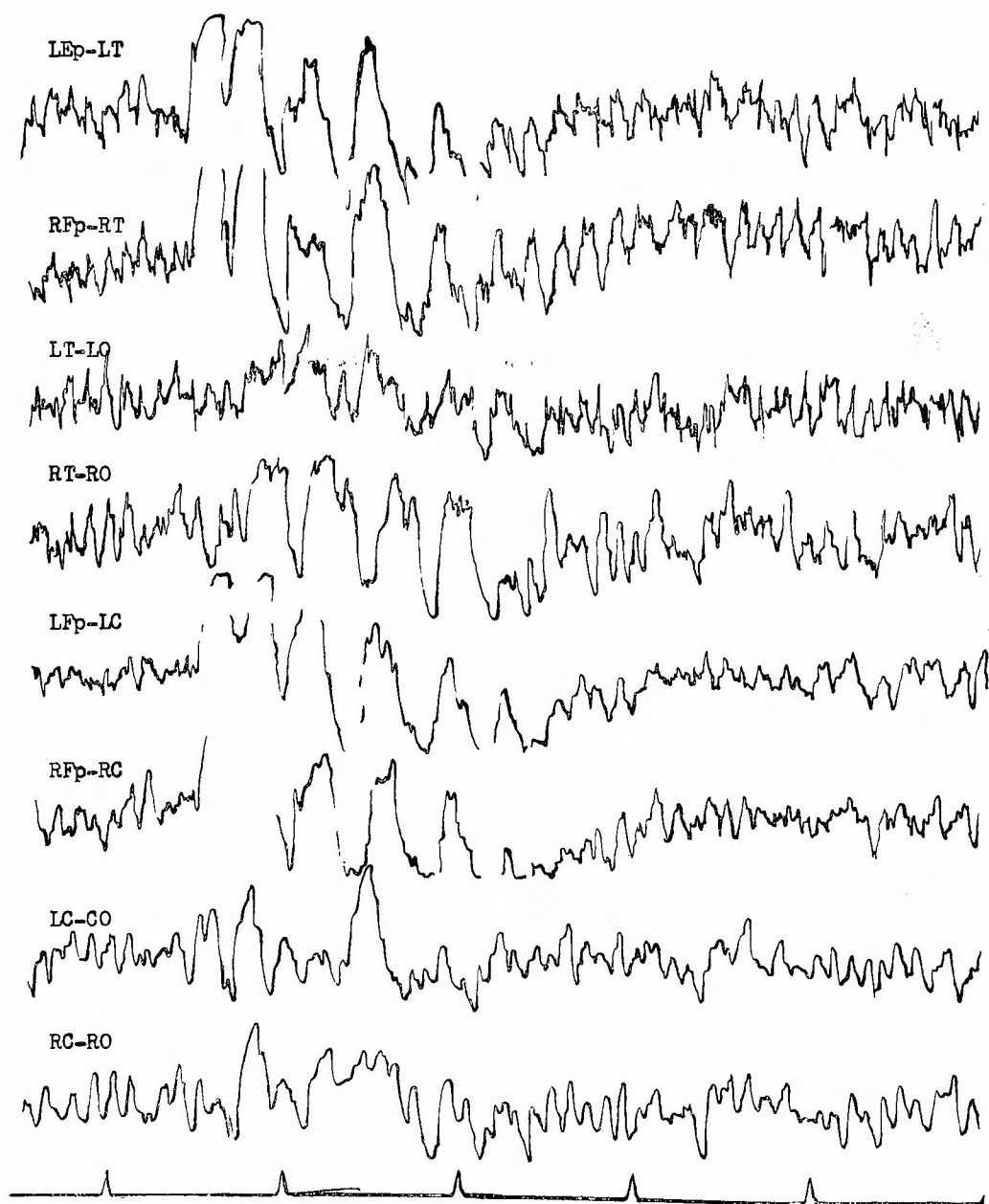
5 Stunden nach der Infusion.

LT

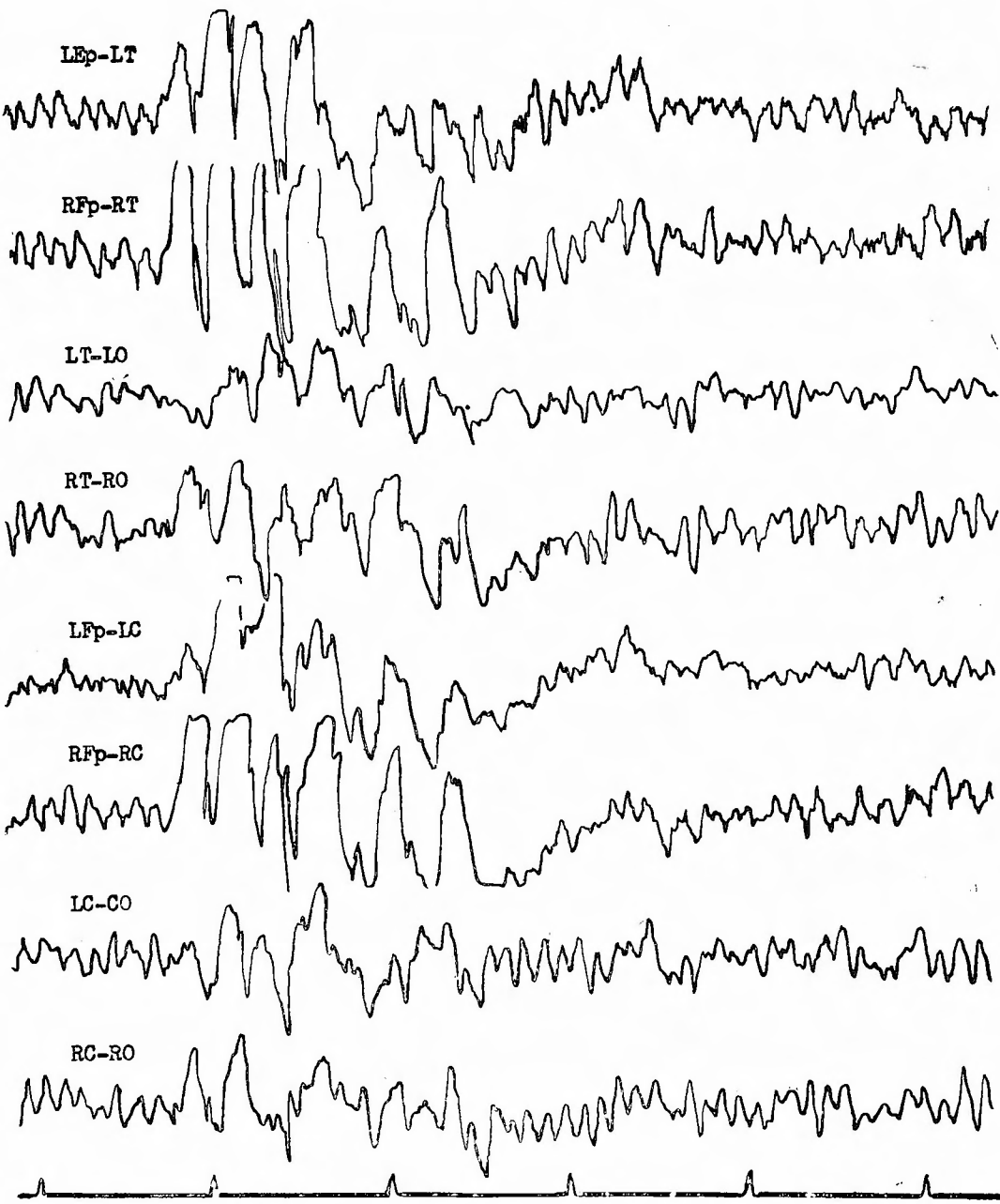


Zeichnung 2-h. E.E.G. bei der Infusion von Sesamölemulsion.

Vor der Infusion.

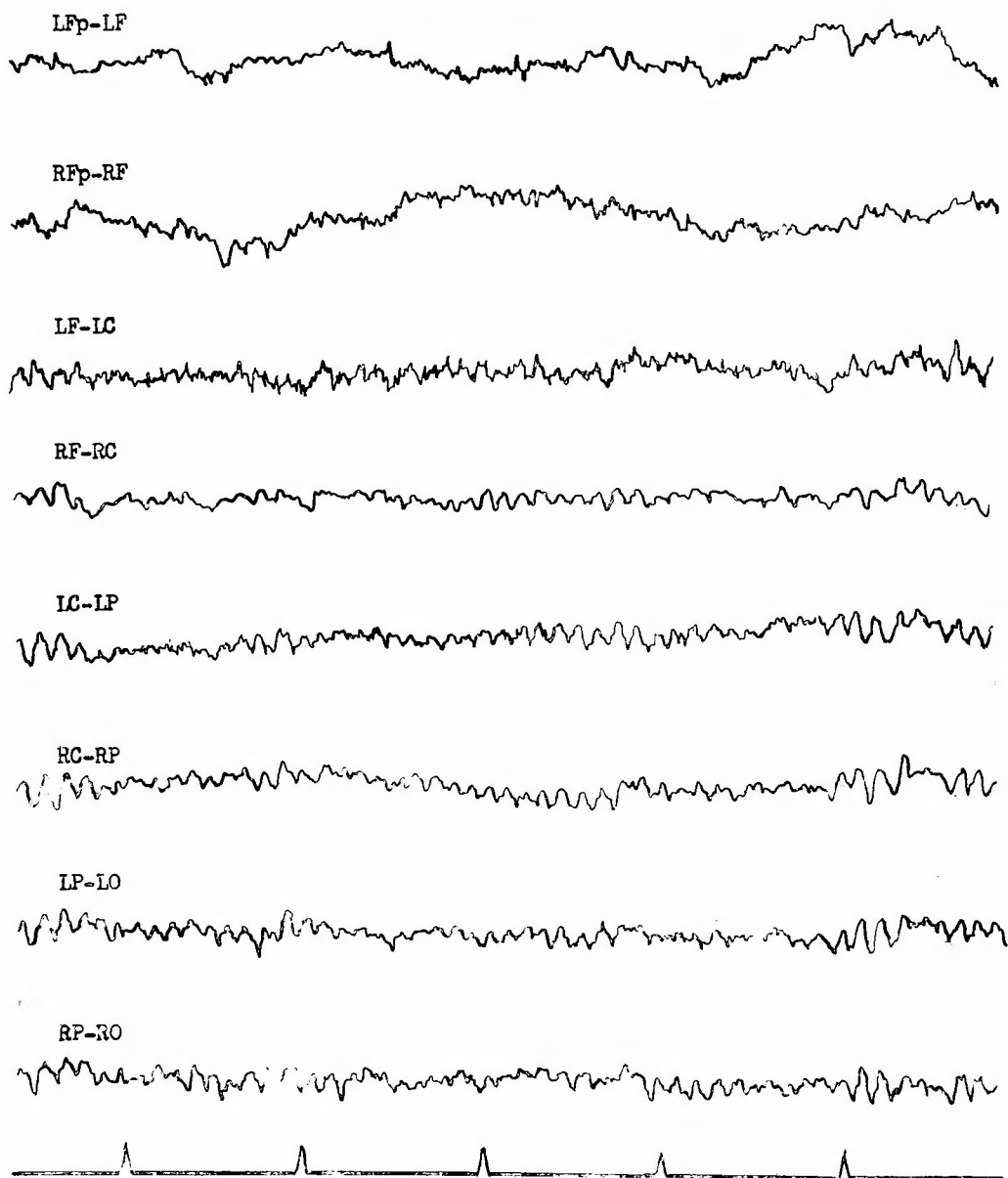


Nach der Infusion.

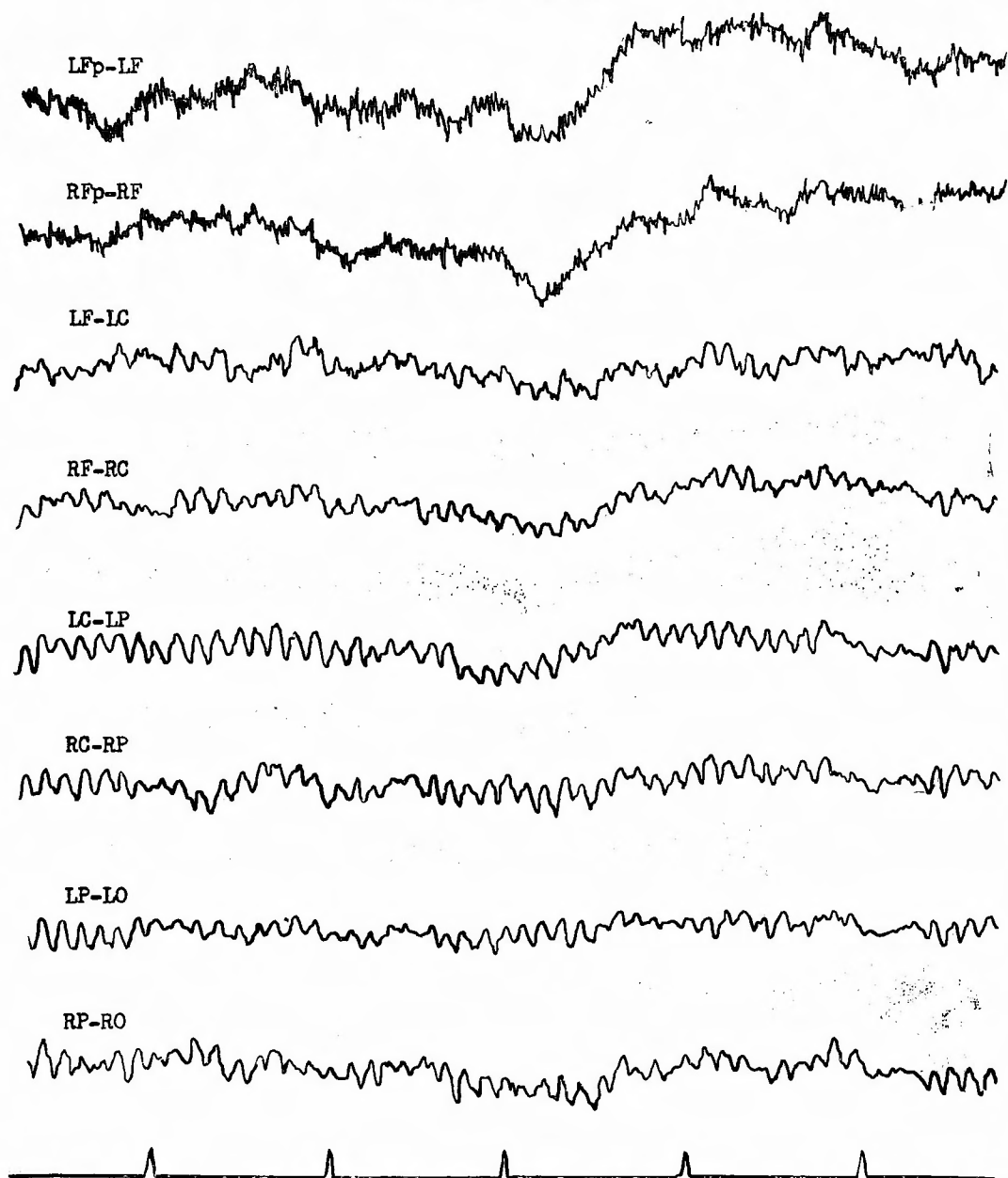


Zeichnung 2-c. E. E. G. bei der Infusion von Sesamölemulsion.

Vor der Infusion.



Nach der Infusion.



mit verschiedenen Vitaminarten gemischt, täglich einmal auf über vier Stunden tropfenweise intravenös eingespritzt. (Dauertropfeninfusion)

Unter den Patienten, an denen die auf diese Weise endgültig hergestellte Sesamölemulsion eingespritzt werden konnte, sind nur bei 2, wie schon oben gesagt ist, Nebenwirkungen aufgetreten. Und zwar handelt es sich bei dem einen dieser zwei Fälle um eine 45 jährige Frau, die unter Diagnose von Magenkrebs in die Klinik aufgenommen worden war. Am vorher gehenden Tage war an ihr versehentlich eine heterotypische Bluttransfusion ausgeführt worden und sie befand sich im Zustand eines deutlichen Schocks. Als man ihr nun die zehnfach verdünnte Lösung der betreffenden Fettemulsion einzuspritzen versuchte, zeigte sie bei Infusion von etwa 20 cc eine deutliche Dyspnoe. Infolgedessen musste auch die weitere Infusion verzichtet werden. Der zweite Fall bezieht sich auf einen 65jährigen Mann, an dem eine Probe-Laparotomie gemacht worden war. Man hatte an seinen Bauchorganen Krebs-Metastase nachgewiesen. Bei der Infusion der betreffenden Emulsion befand er sich in dem allerungünstigsten Zustand, indem die Leberfunktion sich nach der Hepatosulfalein-Probe als über 25%ig erwies und auch der Puls mit 110 per Minute klein und schwach war. Ihm wurde die zehnfach verdünnte Lösung der betreffenden Fettemulsion nach obigem Verfahren eingespritzt. Als man danach etwa 50 cc der gemischten Lösung von 20%iger Fettemulsion und 20%iger Glukosenlösung einspritzte, klagte er über heftige Lumbago und Dyspnoe. Infolgedessen musste man die weitere Infusion aufgeben.

Bei beiden Fällen, in denen mit der Infusion der betreffenden Emulsion Nebenwirkungen hervorgerufen wurden, sind die Ursachen derselben aus der obigen Schilderung genügend klar feststellbar. Es ist eine jeher bekannte Tatsache, dass für diejenigen, die an Dehydration oder Anämie leiden oder auch an einer starken Leberfunktionsstörung erkranken, nicht nur bei Bluttransfusion, sondern auch bei intravenöser Infusion von RINGERScher Lösung, Aminosäurenmittel, Glukose usw. eine grosse Entstehungsfrequenz der Nebenwirkungen vorhanden ist. Es ist also wohl nicht zu verwundern, dass bei diesen im allerungünstigsten Zustande befindlichen Patienten mit der Infusion unserer Fettemulsion Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Auf Grund der oben geschilderten Tatsachen hin sind wir fest davon überzeugt, dass unsere Fettemulsion eine wohl verwendbare ist, deren klinische Anwendung keine Nebenwirkungen befürchten lässt, solange man bei ihrer intravenösen Infusion auf das Entstehen des oben erwähnten Kolloid-Schocks achtgibt.

Elektroencephalogramm bei der Infusion von Fettemulsion: Bei der Infusion von 50 cc der 15%igen Lebertransemulsion hat sich das "Random Spike", welches auf dem E. E. G. vor der Infusion der Emulsion zu einem gewissem Grade bemerkt worden war, im Falle des 31jährigen an Epilepsie erkrankten Mannes (Zeichnung 2-a), 35 Minuten nach der Infusion vermehrt und ferner ist ein auffallendes "Slow Spike and Wave" aufgetreten. Aber 5 Stunden nach der Infusion hat auch das "Random Spike" sich vermindert, im Vergleich zu demselben vor der Infusion. Dagegen wurde an dem 24jährigen an Epilepsie erkrankten Mannes (Zeichnung 2-b) zeigte das auf dem E. E. G. vor der Infusion vermerkte "Spike and Wave" auch

nach der Infusion von 25 cc der 20%igen Sesamölemulsion weder Vermehrung noch Verminderung. Es wurde auf dem E. E. G. vor und nach der Infusion von Sesamölemulsion überhaupt keine Veränderung vermerkt. Auch bei dem 17jährigen, an Depressionsfraktur von Frontalgegend erkrankten Mannes (Zeichnung 2-c) wies das E. E. G. vor und nach der Infusion von 60 cc der 20%igen Sesamölemulsion keine Veränderung auf. Dies alles deutet darauf hin, dass nach dem Befund des E. E. G. s die Sesamölemulsion im Gegensatz zur Lebertranemulsion keine reizerregende Eigenschaft hat.

2. Die Abwechselungen der Konzentration des Serumfettes bei der intravenösen Infusion von Fettemulsion.

(i) Die zeitlichen Abwechselungen der Konzentration des Serumfettes bei der erstmaligen Infusion: ZARTS⁷⁶⁾ hatte schon durch seine an Kaninchen angestellten biochemischen Experimente festgestellt, dass bei der intravenösen Infusion unserer Fettemulsion die eingespritzten Fettkügelchen binnen einer halben Stunde aus dem Blutstrom verschwinden und von den Retikuloendothelialzellen phagozytiert werden können. Ich stellte an menschlichen Körpern gleichartige Experimente an, um sie als Nachschlagsmaterialien für die wiederholt ausgeführten Infusionen unserer Fettemulsion dienstbar zu machen.

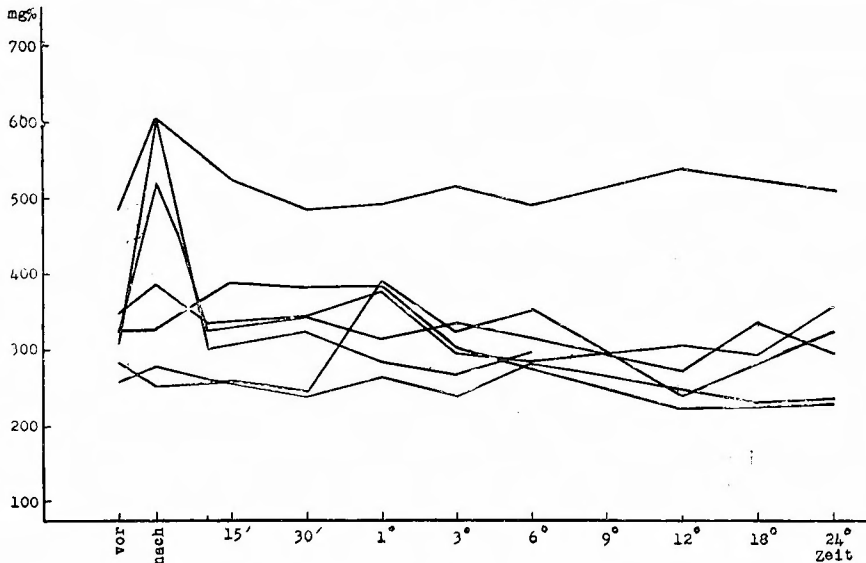
Bei diesen Experimenten wurden 20%ige Sesamöl- und Lebertranemulsion möglichst schnell ohne Verwendung der oben geschilderten Infusionsmethode intravenös in menschliche Körper eingespritzt und dann wurden jeweilig die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure gemessen.

Tafel 2. Die zeitlichen Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum bei der erstmaligen Infusion. (mg%)

Patient	K.N. (♂)	A.O. (♀)	S.K. (♂)	H.H. (♀)	H.Y. (♂)	H.K. (♂)	S.Y. (♀)
Lj.	49.	33.	43.	66.	22.	32.	42.
Diagnose	Magenkrebs	Mammakrebs	Blitzschlag	Atherosklerotische Gangrän	Hernia ing.	Osteomyelitis	Lymphosarkomatose
Fettemulsion	15% Lebertran-Emulsion				20% Sesamöl-Emulsion		
Menge(cc)	80	80	100	100	50	50	50
Zeit							
vor der Infusion	323	257	308	348	350	282	484
nach der Infusion	520	273	602	387	351	252	604
10 Min.	325	261	300	334			
15 "					389	259	522
30 "	345	239	325	345	383	245	484
1 Std.	315	264	284	377	384	390	492
3 Stdn.	336	239	269	298	304	324	517
6 "	315	282	299	283	275	351	491
12 "	272	247		306	222	238	538
18 "	335	230		292			
24 "	294	235		356	226	322	508

Wie Tafel 2, Zeichnung 3 zeigt, hat es sich herausgestellt, dass mit Ausnahme von den wenigen Fällen, bei denen sich die Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum unmittelbar nach der Infusion oder binnen 10 Minuten danach vergrößerte, die Vergrößerung dieser Konzentration an menschlichen Körpern schneller

Zeichnung 3. Die zeitlichen Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum bei der erstmaligen Infusion.



verschwand, als es bei den Kaninchenversuchen ZAIRSUS der Fall war, oder überhaupt gar nicht verzeichnet werden konnte. Und auch danach bleiben die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im physiologischen Bereich. Es vergingen auf diese Weise 24 Stunden.

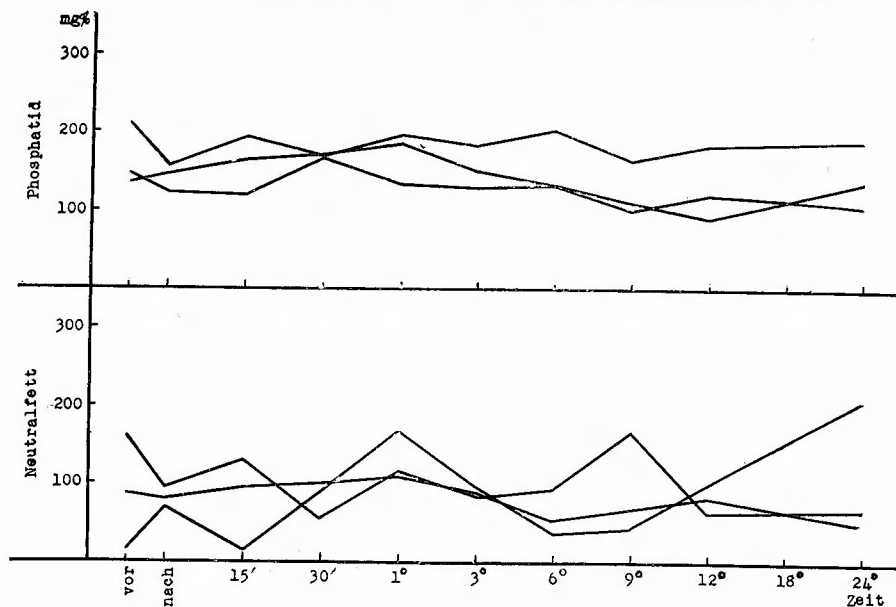
Zum Zweck der näheren Einsicht in diesen Sachverhalt wurden auch die Abwechselungen, die die Konzentration des Neutralfettes im Serum dabei erfuhr, und die Abwechselungen der Konzentration des Phosphatides im Serum auch gleicherweise gemessen. Das Ergebnis war aber, dass bei beiden Fällen auch nur physiologische Abwechselungen beobachtet werden konnten, wie Tafel 3, Zeichnung 4 zeigt.

Diese Tatsachen bedeuten, dass auch bei der unmittelbaren, intravenösen Infusion der Triglyzeride-Emulsion der Fettsäuren, wie sie ausführen, das eingespritzte Fett schnell aus dem Blut verschwindet und von den Retikuloendothelialzellen der Lungen, der Leber und der Milz phagozytiert und erledigt wird. Daraus ist auch zu schliessen, dass das eingespritzte Fett spätestens bis zur zweiten Infusion vollkommen erledigt wird, ohne in Form von Neutralfett im Blutstrom stehen zu bleiben. Auch aus dieser Hinsicht ist klar ersichtlich, dass im menschlichen Körper die Erledigung des eingespritzten Fettes schneller vonstatten geht als bei Pflanzenfressern.

(ii) Die Abwechselungen der Konzentration des Serumfettes bei wiederholt ausgeführten Infusionen: Da es durch die obigen Experimente bekannte war, dass bei der zweiten Infusion die Konzentration der gesamten Fettsäure und des Neutralfettes

Tafel 3. Die zeitlichen Abwechslungen der Konzentration des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum bei der erstmaligen Infusion. (mg%)

Patient	K. I. (♂)		H. Y. (♂)		S. W. (♂)	
Lj.	29.		22.		60.	
Diagnose	Periproktaler Abszess		Hernia ing.		Magenkrebs	
Fettemulsion	20% Sesamöl-Emulsion					
Menge (c.c.)	50		50		50	
im Serum	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid
Zeit	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid
vor der Infusion	86	135	14	146	160	210
nach der Infusion	79	146	68	123	93	156
15 Min.	95	165	14	120	130	195
30 "	100	172	90	167	55	168
1 Std.	107	187	169	135	115	198
3 Stdn.	88	150	95	130	82	183
6 "	52	135	35	135	93	204
9 "			43	101	168	165
12 "	81	91	100	123	63	186
24 "	50	140	208	106	67	188

Zeichnung 4. Die zeitlichen Abwechslungen der Konzentration des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum bei der erstmaligen Infusion

und des Phosphatides auf ihren Normalwert zurückgebracht ist, ging ich dann zu den Versuchen der wiederholten Infusion. Bei diesen Versuchen verfuhr ich nach der schon vorher erwähnten ordentlichen Infusionsmethode, weil keine rasche Infusion der Fettemulsion benötigt war.

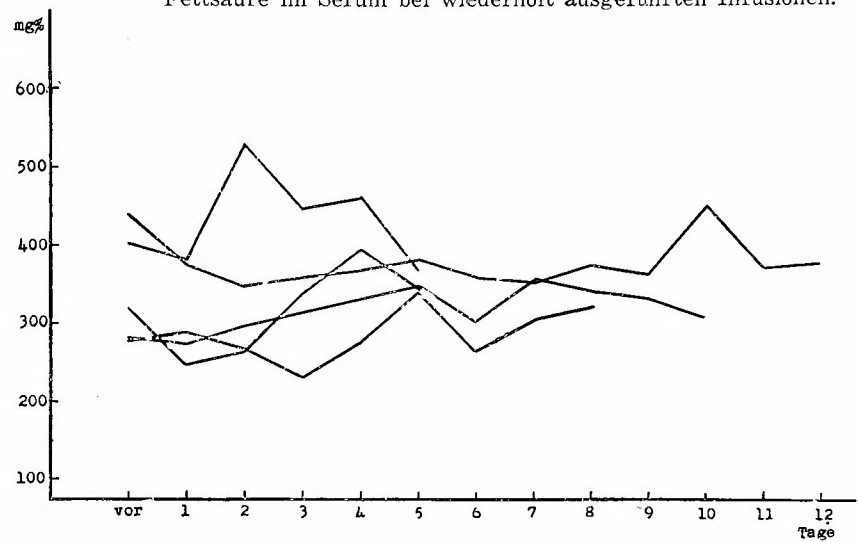
Da es durch die Tierversuche der früheren Mitglieder unseres Laboratoriums klar gemacht war, dass, wenn die die stärker ungesättigten Fettsäuren in reichlicher Menge enthaltende Lebertranemulsion allein und wiederholt eingespritzt wird, eine Steigerung der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum herbeigeführt wird, dass es dann zur Ansammlung des Phosphatides der Parenchymzellen der Leber und weiter zur Entstehung der Fettleber führen kann, dass diese Gefahren erst durch gleichzeitige Benutzung von Methionin beseitigt werden können, und dass dagegen die nur aus der Triglyzeride der höheren Fettsäuren bestehende Sesamölemulsion keine derartige Gefahr befürchten lässt, wenn sie auch allein verwendet wird, so wurde bei meinen Versuchen mit der Lebertranemulsion stets 100 mg von *l*-Methionin gleichzeitig mitgebraucht und wenn die Sesamölemulsion verwendet wurde, wurde Methionin nicht mitgebraucht, indem die Sesamölemulsion allein intravenös eingespritzt wurde. Da es durch die fundamentalen Forschungen TAKEDA⁴⁰⁾, Osa³⁵⁾, HASHINO¹⁰⁾ u. a. bekannt ist, dass bei der Infusion dieser Fettemulsion die gleichzeitige Verwendung von Riboflavin, Vitamin C erforderlich ist, so wurden für je 50 cc von 20%iger Emulsion, jedesmal 10 mg von Riboflavin-5'-Phosphate und 100 mg von Vitamin C mitverwendet.

Da hat es sich herausgestellt, dass sowohl bei den Fällen der Lebertranemulsion als auch bei denen der Sesamölemulsion die Konzentration der gesamten Fettsäure, des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum nur die im physiologischen Bereichⁿ befindlichen Abwechselungen zeigte, wie auf Tafel 4, Zeichnung 5, Tafel 5 und Zeichnung 6 klar zu sehen ist, und dass auch bei wiederholten Infusionen das einge-

Tafel 4. Die täglichen Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum bei wiederholt ausgeführten Infusionen. (mg%)

Patient	T.T. (含)	H.H. (早)	K.N. (含)	H.K. (含)	H.O. (含)
Lj.	60.	66.	49.	32.	49.
Diagnose	Magenkrebs	Atherosklerotische Gangrän	Magenkrebs	Osteomyelitis	Magenulcus
Fettemulsion	15% Lebertran-Emulsion			20% Sesamöl-Emulsion	
Menge (cc)	100	100	100	40	30
Tage					
vor der Infusion	281	439	401	280	320
1	273	376	382	289	248
2	294	349	531	268	265
3	316	359	448	232	339
4	333	369	463	277	398
5	350	383	367	342	345
6	303	361		265	
7	358	356		307	
8	342	377		325	
9	332	365			
10	308	452			
11		371			
12		377			

Zeichnung 5. Die täglichen Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum bei wiederholt ausgeführten Infusionen.

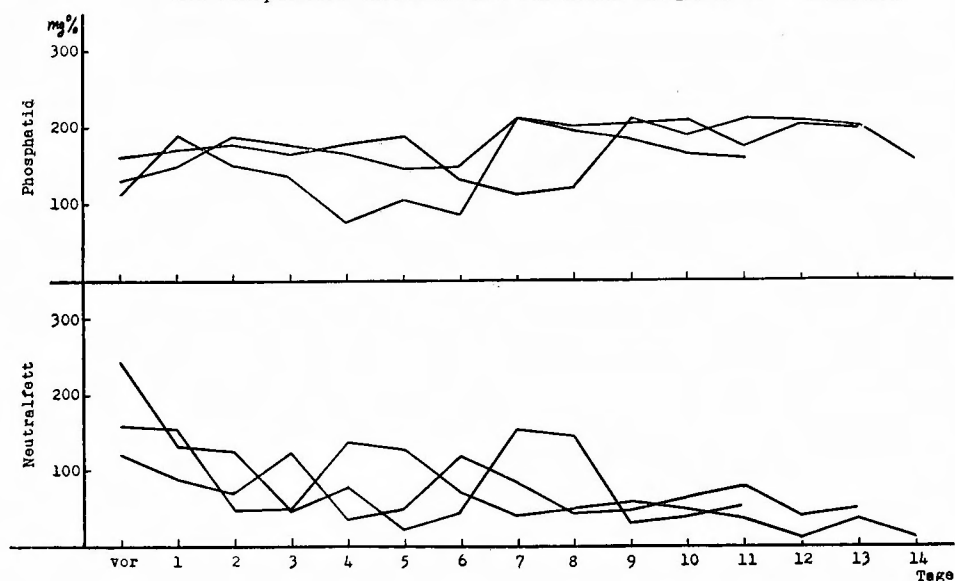


Tafel 5. Die täglichen Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum bei wiederholt ausgeführten Infusionen (mg%)

Patient	K.H. (含)		J.T. (含)		K.I. (含)	
Lj.	32.		41.		29.	
Diagnose	Osteomyelitis		Ösophaguskrebs		Periproktaler Abszess	
Fettemulsion	20% Sesamölemulsion					
Menge (cc)/Tag	40		75~100		50	
im Serum	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid
Tage						
vor der Infusion	159	161	241	112	121	131
1	154	172	133	190	88	150
2	46	178	126	150	68	188
3	47	165	46	135	123	178
4	137	178	79	75	35	165
5	127	187	21	105	50	146
6	71	131	43	86	119	149
7	39	112	154	210	82	210
8	50	120	145	196	43	199
9	57	210	28	186	46	204
10	46	187	39	165	63	206
11	35	209	53	157	79	172
12	10	206			39	201
13	35	199			50	198
14	10	153				

spritzte Fett oben so glatt erledigt und zunutze gemacht wurde wie bei der einmaligen Infusion, ohne irgendeine Stagnation im Blut zu verursachen.

Zeichnung 6. Die täglichen Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum bei wiederholt ausgeführten Infusionen.



3. Die Abwechselungen der Konzentration des Serumfettes vor und nach der Operation.

Bei meinen Experimenten habe ich nur diejenigen Patienten zum Gegenstand gewählt, an denen die Magenresektion ausgeführt wurde.

(i) Die Abwechselungen der Konzentration des Serumfettes beim mehrtäglich fortgesetzten Gebrauch von Glukose, Vitamin B₁ und Vitamin C nach der Operation: Bis heute pflegt man in unserer Klinik für diejenigen Patienten, an denen wegen des Magenulcuses, Magenkrebses bzw. Duodenalulcuses eine Magenresektion ausgeführt wurde, grundsätzlich die folgende Vor- und Nachbehandlung der Operation durchzuführen: Die Bluttransfusion von 100 cc für je 5 Tage vor und nach der Operation, die subkutane Infusion von je 500 cc RINGERScher Lösung und 5%iger Glukose für 5 Tage nach der Operation und die intravenöse Injektion von 20 cc 20%iger Glukose, 10 mg Vitamin B₁ und 100 mg Vitamin C für zwei Wochen nach der Operation. Da wollte ich nun in erster Linie Einsicht in die Vorgänge des Fettstoffwechsels, die während der Vor- und Nachstadien der Operation erfolgen, gewinnen. Und zu diesem Zwecke ging ich den Abwechselungen, die die Konzentration der gesamten Fettsäure, des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum dabei aufweist, nach.

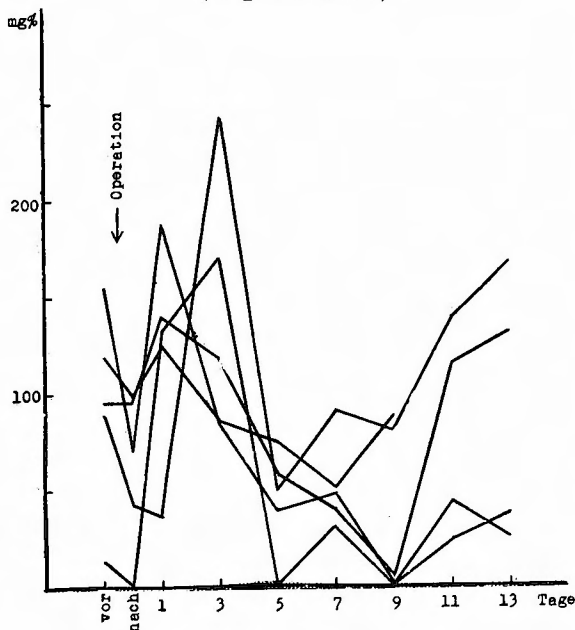
(a) Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum: Die Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum stieg, wie Tafel 6, Zeichnung 7 zeigt, mit den Tagen nach der Operation, erreichte 5~7 Tage nach der Operation ihren höchsten Punkt und sank dann allmählich, bis sie erst 9~12 Tage nach der Operation auf ihren früheren Wert zurückgebracht wurde. Und in Übereinstimmung mit der Zeit, in der die Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum im Steigen begriffen war, zeigte hinsichtlich des Eiweißstoffwechsels das Stickstoffgleichgewicht einen negativen Zustand, wie dies auf Tafel 12, Zeichnung 14 zu sehen ist. Und wenn

man dabei in Erwägung zieht, dass während dieser ganzen Zeit die Nahrungszufuhr gänzlich fehlt oder doch äusserst mangelhaft ist, so ist es ganz klar, dass diese Vermehrung des Serumfettes einzig und allein auf das aus dem Dépotfett mobilisierte Fett zurückzuführen ist.

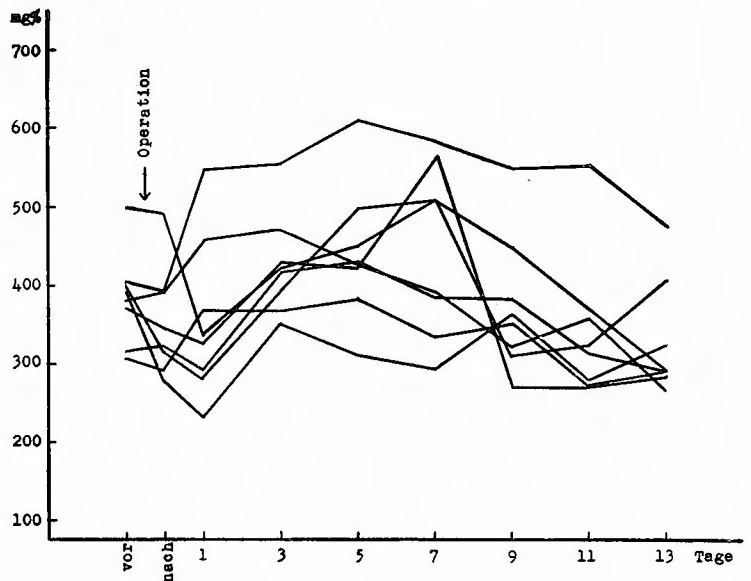
(b) Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes sowie des Phosphatides im Serum: Aus den obigen Versuchsergebnissen konnte ich feststellen, dass bei der Bluttransfusion und der In-

fusion von Glukose und RINGERScher Lösung in oben angegebener Menge die Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum auf 9 bis 12 Tage nach der Operation gesteigert wird. Nun ging ich weiter und versuchte diese Tatsache an einem einzelnen der Bestandteile des Serum-

Zeichnung 8-a. Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes im Serum vor und nach der Operation. (Magenresektion)



Zeichnung 7. Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum vor und nach der Operation. (Magenresektion)



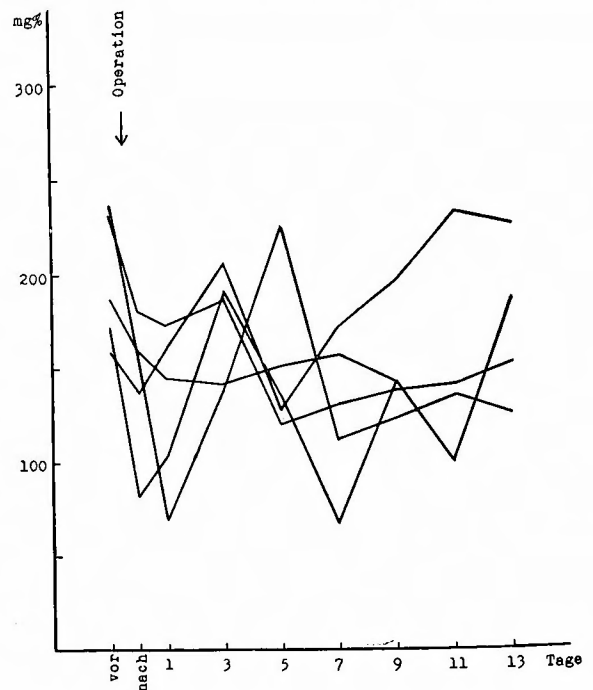
fettes zu prüfen.

Da stellte es sich heraus, dass die Konzentration des Neutralfettes im Serum in den 5 der Operation folgenden Tagen eine merkliche Steigerung zeigt, die Konzentration des Phosphatides im Serum dagegen während 1~2 Tage nach der Operation ein bedeutendes, sturzartiges Sinken aufwies, wie Tafel 7, Zeichnung 8-a und Zeichnung 8-b gezeigt ist.

Durch die Untersuchungen über die Stoffwechselvorgänge des Fettes in menschlichen Körper, die die Mitglieder unseres Laboratoriums mit der Fettemulsion angestellt haben, ist es nun klar, dass die intravenös eingespritzten Fettkügelchen von den Retikuloendothelialzellen der Lungen, Leber und Milz eingenommen werden

und dass in diesen Zellen das Neutralfett sich ins Phosphatid verwandelt und dann durch den Blustrom in Form von Lipoprotein in die Parenchymzellen der Leber und in andere Gewebszellen eingeht, um dort oxydiert und verbrannt werden zu können. Es ist auch nachgewiesen, dass nicht nur bei der Fettaufnahme per os, sondern auch in der Hungerszeit das absorbierte Fett und auch das aus dem Dépotfett mobilisierte Fett die Stoffwechselprozesse dieser Art durchmachen. Wenn man nun aus diesen Gesichtspunkten die oben geschilderten, postoperativen Zustände des Serumfettes betrachtet, so ist zu schliessen, dass durch mehrere Tage hindurch nach der Operation die glatte Erledigung des mobilisierten Fettes, d. h. des aus Dépotfett mobilisierten Neutralfettes nicht erfolgen kann und dass daher das sturzartige Sinken der Konzentration des Phosphatides im Serum herrührt.

Zeichnung 8-b. Die Abwechselungen der Konzentration des Phosphatides im Serum vor und nach der Operation. (Magenresektion)

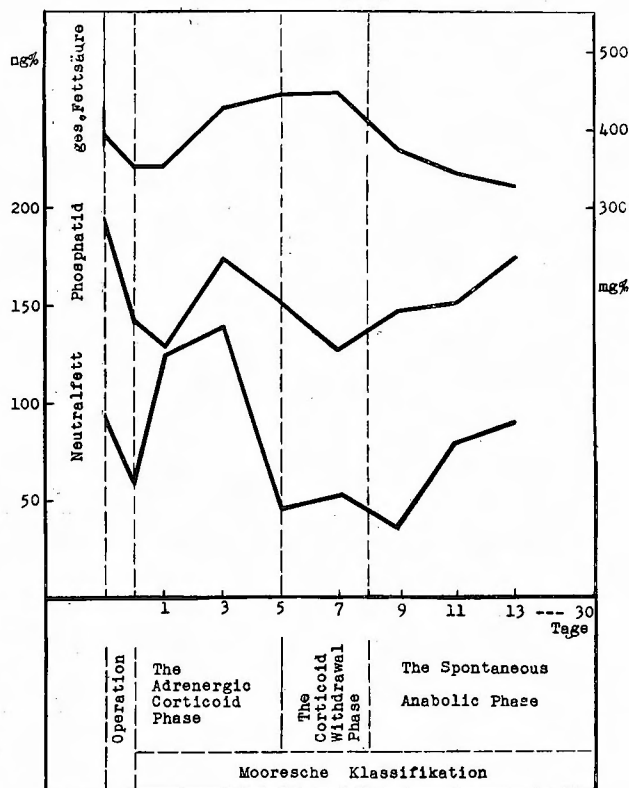


Wenn man nun die oben erwähnten Abwechselungen des Fettes im Serum auf Grund der MOOREschen Klassifikation der postoperativen Phasen³⁰⁾ hinbetrachtet, so findet man, dass, wie Zeichnung 9 zeigt, die Periode der Steigerung der Konzentration des Neutralfettes im Serum eben der "Adrenergic-Corticoid Phase" bei MOORE und die Periode des Sinkens der Konzentration des Phosphatides im Serum gerade der ersten Hälfte dieser Phase entspricht. Und wenn "The Spontaneous Anabolic Phase" erreicht wird, dann verschwindet auch die Mobilisierung solches Fettes. Auch die von MOORE und anderen festgestellte Tatsache, dass die aus dieser Ein- und Ausnahme des Stickstoffes und des Wassers gerechnete Verlustmenge des Körperfettes auf allen postoperativen Phasen auf der "Adrenergic-Corticoid Phase" und der "Corticoid Withdrawal Phase" besonders deutlich bemerkbar ist, stimmt mit den von uns hiermit beobachteten Abwechselungen des Serumfettes wohl überein.

Es ist wohl auch anzunehmen, dass an dem Mobilisationsmechanismus des im Blut befindlichen Fettes dieser Periode das Fallen des kolloidosmotischen Drucks des Serums, welches als Folge vom merklichen, postoperativen Sinken der Konzentration des Serumalbumins vorkommt, einen grossen Anteil haben mag. Aber es handelt sich dabei um die Probleme, welche erst dann gelöst werden können, wenn über die Wechselbeziehungen zwischen der Serumfettmenge und dem kolloidosmotischen Druck des Serums weitere Forschungen gemacht worden sind.

(ii) Die Abwechselungen der Konzentration des Serumfettes bei fortlaufender

Zeichnung 9. Die Abwechselungen der Konzentration des Serumfettes in Moorescher Klassifikation der postoperativen Phasen. (Mittelwert mg%)



Infusion von Methionin und Riboflavin in den postoperativen Tagen: Es war schon durch die Untersuchungen von ASADA³², NAKATA³¹, SENO⁴⁰, HASHINO¹⁴ u. a. unseres Laboratoriums festgestellt, dass das Methionin die Fetterledigungsfähigkeit der Retikuloendothelialzellen steigert und die Verwandlung des Neutralfettes in das Phosphatid in diesen Zellen bedeutend verstärkt und infolgedessen ihren Oxydationsprozess begünstigt⁴⁹.

Dass auch Riboflavin für den Oxydationsmechanismus des Fettes eine grosse Rolle spielt^{6, 21, 34, 39}, ist auch durch die Forschungen von TSUKADA⁴⁴, OSA³⁵, HASHINO¹⁴, TAKEDA⁴⁶ u. a. unseres Laboratoriums nachgewiesen worden. Unter der Vermutung, dass durch den gleichzeitigen Gebrauch dieser beiden für die Fettstoffwechselprozesse wichtigen Stoffe für prä- und postoperativen Tage eine auffallende Besserung der Fettstoff-

wechselsprozesse nach der Operation erzielt werden könne, habe ich folgende Experimente angestellt.

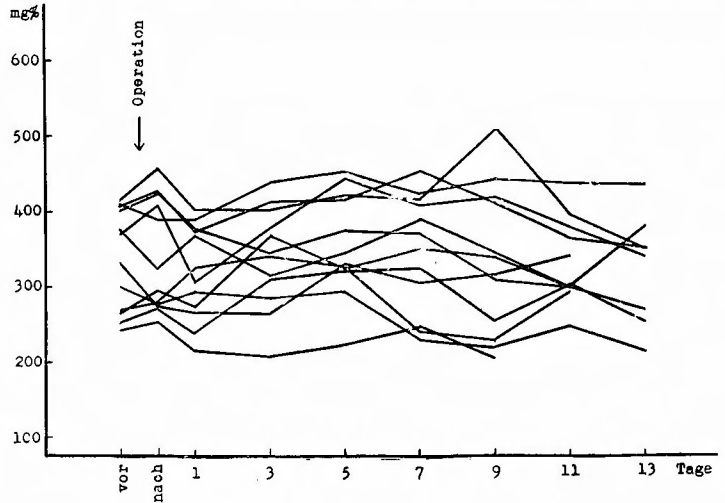
Ich habe nämlich solche Fälle zum Gegenstand genommen, in denen die oben genannten Vitamin B₁, Vitamin C gebraucht wurden und zu diesen Arzneimitteln habe ich für 2 postoperative Wochen 200 mg von *L*-Methionin und 20 mg von Riboflavin-5'-Phosphate gleichzeitig verwendet.

(a) Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum: Bei meinen Experimenten konnte, wie Tafel 8, Zeichnung 10 zeigt, keine Verstärkung der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum, wie sie in den Kontrastfällen zu beobachten war, bemerkt werden. Dass das aus Dépotfett mobilisierte Fett im glatten Verlauf über die Phasen des Phosphatides zur effektiven Ausnutzung gelangt, lässt sich vermuten und zur eingehenderen Aufklärung dieser Punkte wurden folgende Versuche gemacht.

(b) Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum: Die Ergebnisse sind auf Tafel 9, Zeichnung 11-a und Zeichnung 11-b zu sehen. Die Konzentration des Neutralfettes im Serum zeigt nämlich auch

auf der "Adrenergic-Corticoid Phase" einen niedrigeren Wert und die Konzentration des Phosphatides im Serum lässt selbst auf der ersten Hälfte dieser Phase gar kein sturzartiges Fallen, wie es sonst gewöhnlich oft der Fall ist, bemerken. Selbst in den äusserst wenigen Fällen, wo ein Fallen bemerkt wurde, war der Grad äusserst gering. Die Abwechselungen sowohl der Konzentration des Neutralfettes im Serum als auch der des Phosphatides im Serum zeigt den Befund, der nach der "Corticoid Withdrawal Phase" kommt, und eine auffallende Besserung des postoperativen Fettstoffwechselsprozesses ist daraus zu folgern.

Zeichnung 10. Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Methionin und Riboflavin in den postoperativen Tagen.



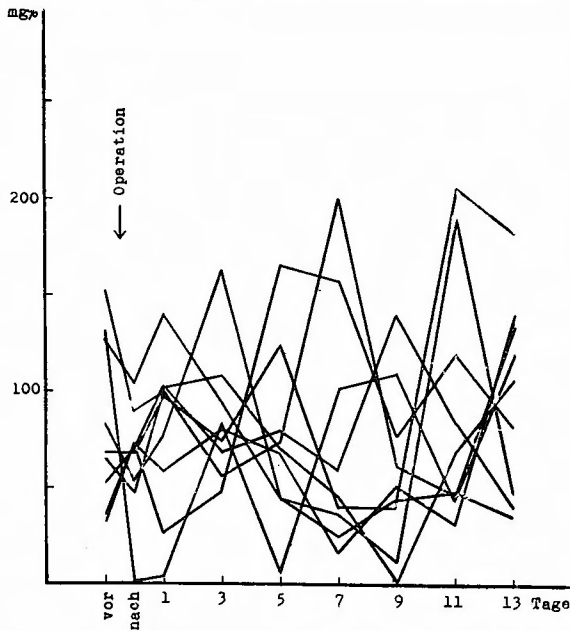
Man kann mit Recht annehmen, dass das aus dem Dépotfett mobilisierten Neutralfett, ohne Stagnation im Blut, nach einem glatten Verlauf von Phosphatidenphasen zur effektiven Oxydation und Ausnutzung gelangen. Und umgekehrt kann man auch sagen, dass es durch diese klinischen Versuche genügend nachgewiesen worden ist, wie wichtig Methionin, Riboflavin usw. für den Fettstoffwechsel ist. Die Ergebnisse dieser Versuche lassen auch vermuten, dass der Mangel an anderen für Fettstoffwechsel wichtig angesehenen Enzymen, Nikotinsäure³², Pantothenensäure³³ u. a. (den auch in der Natur weit verbreiteten) selbst für die postoperativen Tage nicht so sehr beachtet zu werden braucht.

(iii) Die Fälle, in denen für prä- und postoperativen Tage die Fettemulsion angewendet wird: Aus den obigen vorbereitenden Versuchen konnte festgestellt werden, dass auch die tagelang wiederholend ausgeführte intravenöse Infusion dieser Emulsion keine Vermehrung des Neutralfettes im Serum (Lipämie) herbeiführt und dass das eingespritzte Fett günstig ausgenutzt werden kann. So habe ich denn diese Emulsion an den Patienten der Magenresektion für 5 präoperative und 9 postoperative Tage intravenös eingespritzt.

Ich habe nämlich 50 cc von 20%iger Sesamölemulsion mit 20 cc von 20%iger Glukose gemischt und diese Mischung morgens und abends, zweimal den Tag, also 20 g Fett pro Tag für prä- und postoperativen Tage parenteral verwendet.

Osa³⁵, HASHINO¹⁴, TAKEDA⁴⁶ u. a. unseres Laboratoriums haben durch ihre Untersuchungen bewiesen, dass es bei der intravenösen Infusion dieser Fettemulsion für die Kaninchen mit schwacher Fetterledigungsfähigkeit rational ist, verschiedene

Zeichnung 11-a. Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Methionin und Riboflavin in den postoperativen Tagen.

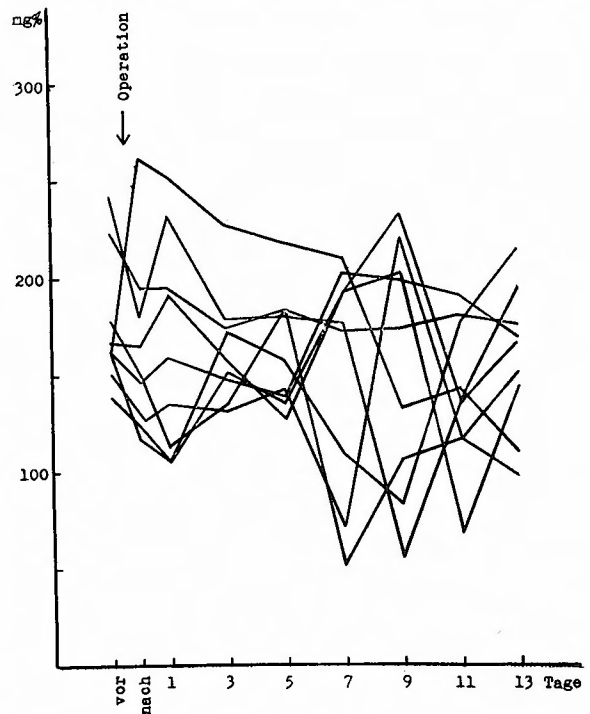


potglykogen im Körper geringer ist als bei den Gesunden, so versteht es sich von selbst, dass zum Zweck des günstigen oxydativen Abbaus des eingespritzten Fettes noch 20 cc von 20 %iger Glukose und 10 mg von Vitamin B₁ hinzugefügt wurden. Weil aber für alle Patienten die Sesamölemulsion verwendet wurde, wurde von Methionin kein Gebrauch gemacht.

(a) Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum: Nach den Ergebnissen der betreffenden Experimente bleibt die Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum für die prä- und postoperativen Tage trotz der Infusion der Fettemulsion im physiologischen Bereich und jene Vermehrung der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum, wie sie bei blossem Gebrauch von Glukose, Vitamin B₁ und

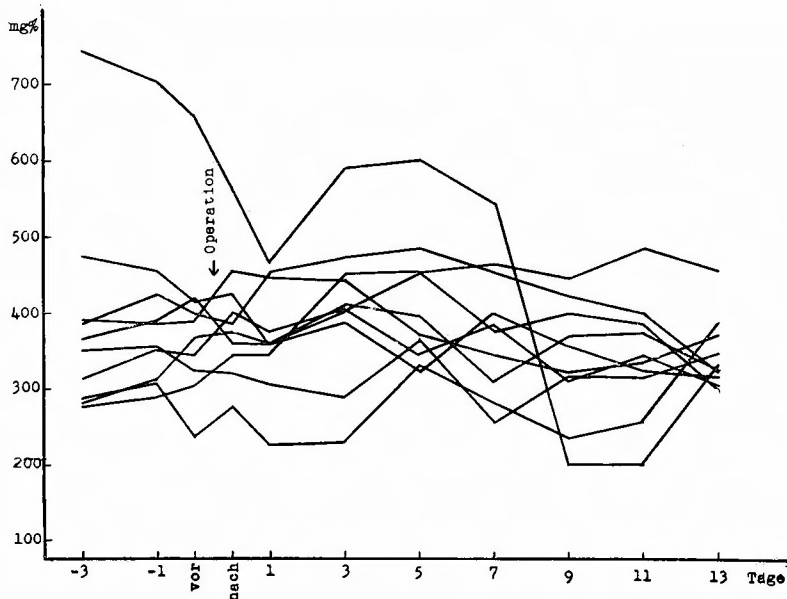
Vitaminarten wie Riboflavin, Vitamin C, Nikotinsäure, Pantothensäure gleichzeitig zu gebrauchen. Weil aber die obigen, von mir angestellten klinischen Experimente vermuten liessen, dass auch für die postoperativen Tage der gleichzeitige Gebrauch von Nikotinsäure und Pantothensäure bei den Menschen nicht nötig ist, es sei denn, dass besondere Umstände ihn benötigen, so habe ich bei diesen betreffenden Versuchen mit der Infusion der obigen Fettemulsion für 50 cc Fettemulsion nur 10 mg von Riboflavin-5'-Phosphate und 100 mg von Vitamin C gleichzeitig gebraucht. Weil es aber in Erwägung gezogen werden musste, dass bei den von uns hier zum Gegenstand genommenen Patienten schon in den präoperativen Tagen ein gewisser Niedergang der Ernährung vorkommt und der Dé-

Zeichnung 11-b. Die Abwechselungen der Konzentration des Phosphatides im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Methionin und Riboflavin in den postoperativen Tagen.



Vitamin C für 9~12 postoperative Tage zu beobachten ist, war hier nicht zu bemerken. Sogar konnte ich feststellen, dass bei einem der von mir untersuchten Patienten die schon vor der Operation vorhandene ungewöhnlich hohe Lipämie durch die Infusion der Fettemulsion eine allmähliche Erleichterung erfuhr und etwa eine Woche nach der Operation spurlos verschwand (Tafel 10, Zeichnung 12).

Zeichnung 12. Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Fettemulsion für die prä- und postoperativen Tage.



Aus den obigen Tatsachen ist zu schliessen, dass die Infusion der Fettemulsion die Mobilisierung des Dépotfettes zurückhält und an dessen Stelle das eingespritzte Fett setzt und durch dessen Ausnutzung unserem Wunsche genügenderweise entgegenkommt.

Auch kann man nach diesen Beobachtungen annehmen, dass für menschliche Körper bei der Infusion dieser Fettemulsion der gleichzeitige Gebrauch von Glukose, Vitamin B₁, Vitamin C und Riboflavin schon genügt und die Verwendung von Nikotinsäure und Pantothenensäure überflüssig ist, es sei denn, dass besondere Umstände sie benötigen.

Um diesen Punkt eingehender klar zu machen, habe ich die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum bei der Infusion der Fettemulsion geprüft.

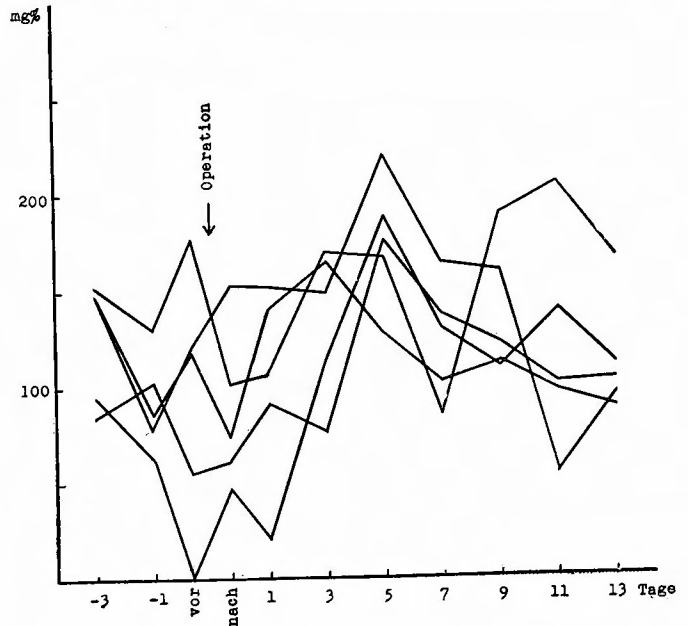
(b) Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes und des Phosphatides im Serum: Die Konzentration des Neutralfettes im Serum weist, wie Tafel 11, Zeichnung 13-a zeigt, auch für 5 postoperative Tage keine Steigerung auf, wie sie bei den Kontrastfällen zu beobachten ist, und an den Abwechselungen des Phosphatides im Serum (Tafel 11, Zeichnung 13-b) sieht man auch, dass das eingespritzte Fett durch die Retikuloendothelialzellen der Lungen, Leber und Milz in das Phosphatid

günstig verwandelt wird. Zusammenfassend kann ich sagen, dass die Verwendung dieser Fettemulsion für prä- und postoperative Tage keine Lipämie befürchten lässt, solange gleichzeitig Glukose, Vitamin B₁, Vitamin C und Riboflavin gebraucht werden, dass das eingespritzte Fett in das Phosphatid günstig verwandelt und dann zu einem vollkommenen oxydativen Abbau gelangt und dass die Mobilisierung des Dépotfettes durch diese Infusion zurückgehalten wird und ein auffallendes Ersparnis an Dépotfett zu erzielen ist.

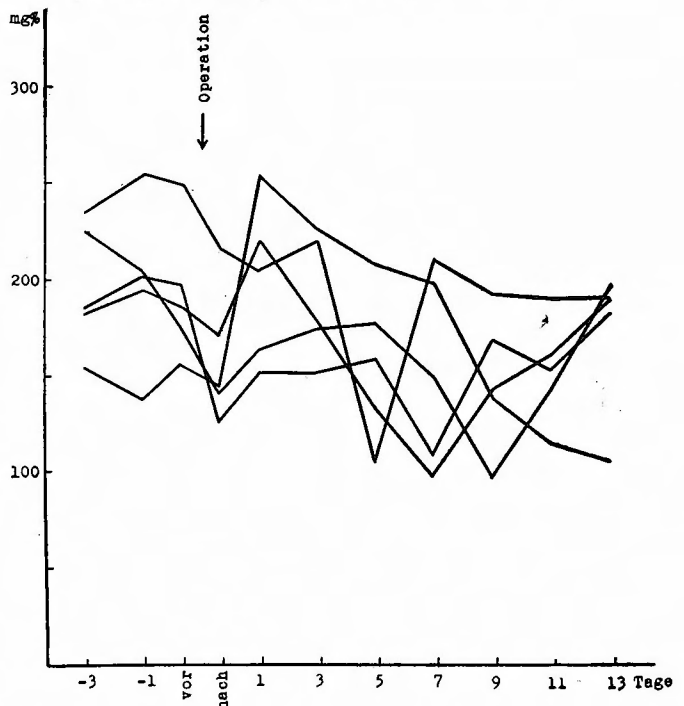
4. Das Stickstoffgleichgewicht bei der Verwendung von Fettemulsion vor und nach der Operation (Magenresektion).

In den Nachkriegsjahren des zweiten Weltkriegs haben auch in Amerika McKIBBIN²⁹⁾, SHAFIROFF^{1,2)} MANN, GEYER³⁰⁾ u. a. versucht, zum Zweck der verstärkten Ernährung mit dem parenteraleingeführten Fett das Fett in der Form von Emulsion intravenös einzuspritzen. Sie haben sowohl Tierversuche als auch klinische Untersuchungen angestellt und berichten, dass diese Methode zur Verhütung des Verlustes am Körpergewicht und zur positiven Erhaltung des Stickstoffgleichgewichts wirksam ist. Aber weil bei ihrer klinischen Anwendung auffallende Nebenwirkungen auftreten, ist sie zum allgemeinen Gebrauch noch nicht gekommen. Und die Forschungen jener Amerikaner bleiben in jetzigem Zu-

Zeichnung 13-a. Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Fettemulsion für die prä- und postoperativen Tage.



Zeichnung 13-b. Die Abwechselungen der Konzentration des Phosphatides im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Fettemulsion für die prä- und postoperativen Tage.

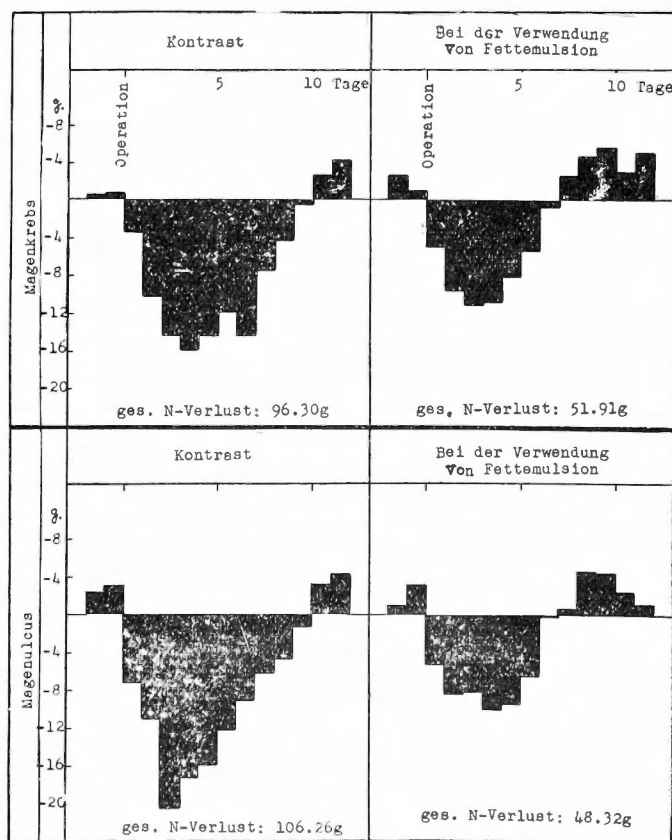


stande noch experimental Untersuchungen.

Daneben haben wir auch gleichartige Untersuchungen mit der von uns hergestellten Fettemulsion gemacht und durch Tierversuche geprüft, welche Einflüsse die Verwendung dieser Emulsion auf den Eiweissstoffwechsel ausübt. Dadurch konnten wir feststellen, dass diese Verwendung, wenn sie nur unter gleichzeitigem Gebrauch einer geeigneten Menge von verschiedenartigen Vitaminen und Kohlenhydrat ausgeführt wird, nicht nur den Verbrauch an Dépotfett vermindert, sondern auch zur Erhaltung des Körpergewichts sehr wirksam ist. Deshalb habe ich mich 100 cc pro Tag dieser 20%iger Sesamölemulsion für 5 präoperative und 10 postoperative Tage klinisch bedient und die Wirkung ihrer Verwendung vom Gesichtspunkt des Stickstoffgleichgewichts umfassend geprüft.

Da hat es sich herausgestellt, dass, während bei denjenigen Fällen der Magenresektion, für die die Bluttransfusion und die Infusion von Glukose und RINGERScher Lösung angewandt wurde, wie es in unserer Klinik üblich ist, das negative Stickstoffgleichgewicht für etwa 10 Tage nach der Operation dauerte, wie Tafel 13, Zeichnung 14 zeigt, dagegen bei den Fällen, für die unsere Fettemulsion benutzt wurde, dasselbe nur für 5~6 Tage nach der Operation feststellbar war. Infolgedessen ist auch die Gesamt-

Zeichnung 14. Das Stickstoffgleichgewicht vor und nach der Operation. (Magenresektion)



summe der während der Zeit der negativen Stickstoffgleichgewichts in den Harn auszuscheidenden Stickstoffmenge auf etwa 1/2 des Falles, in dem diese Emulsion nicht gebraucht wurde, herabgesunken. Und übereinstimmend mit der Tatsache, dass zur Zeit der Verwendung von Fettemulsion die Abwechselungen der Menge im Serum enthaltenen Fettes sofort die "Corticoid Withdrawal Phase" und die ihr folgenden Phasen zeigt, welche gewöhnlich auftreten, wenn diese Emulsion nicht gebraucht wird, haben sich die postoperativen Tage, in denen das Stickstoffgleichgewicht den grössten negativen Zustand aufweist, vorwärts gerückt.

Der obige Befund lässt schliessen, dass die Oxydation und Ausnutzung des eingespritzten Fettes günstig von-

statten geht, und dass dadurch eine merkliche Ersparung an Eiweissverbrauch ermöglicht wird und in Verbindung mit der Ersparung von Dépotfetten zur Verhütung der körperlichen Erschöpfung in den postoperativen Tagen in recht hohem Grade beiträgt. Ich habe auch die Körpergewichtsabnahme in der "Adrenergic-Corticoid Phase", wo der postoperative katabolische Mechanismus aufs höchste gesteigert wird, mit den sonstigen Fällen verglichen und konnte in Wirklichkeit deutlich feststellen, dass die Körpergewichtsabnahme bei den Fällen, für die die Fettemulsion angewandt wurde, viel geringer war.

V. RÉSUMÉ

Wie oben geschildert ist, habe ich pararell mit den Tierversuchen OTANIS³⁹⁾ daran gearbeitet, eine von Nebenwirkungen freie, intravenös einspritzbare Fettemulsion herzustellen und zu verbessern. So ist denn mir endlich gelungen, die 20%ige Sesamölemulsion herzustellen, welche gänzlich frei von Nebenwirkungen ist und gefahrlos in den menschlichen Körper intravenös eingespritzt werden kann, wenn man dabei nur unter vorsichtiger Berücksichtigung eines Kolloid-Schocks verfährt.

Dann konnte ich auch vermittelst klinischer Anwendungen feststellen, dass diese Fettemulsion auch fortgesetzt und andauernd gefahrlos eingespritzt werden kann, ohne irgendeine aussergewöhnliche Vermehrung des Blutfettes hervorzurufen und die sogenannte Lipämie zu verursachen, wenn die Infusion unter gleichzeitigem Gebrauch von geeigneter Menge von Glukose und Vitaminen ausgeführt wird.

Dass die Stoffwechselsprozesse des Fettes, insbesondere sein Oxydationsmechanismus bei Vorhandensein von Riboflavin, Vitamin C, Nikotinsäure und Pantothersäure glatt vonstatten gehen können, ist heute schon in den Ergebnissen der in unserem Laboratorium von OSA³⁵⁾, HASHINO⁴⁰⁾, TAKEDA⁴⁰⁾ u. a. in vivo angestellten Tierversuche klar. Andererseits ist es aber auch durch die in vitro unternommenen biochemischen Forschungen erst vor kurzem klargestellt worden, dass die Oxydation der Fettsäure erst unter Vorhandensein von obigen Enzymsystemen glatt vonstatten gehen kann.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass bei günstigem Durchlauf des Tricarbonsäurezyklus die Brenztraubensäure, welche ein Spaltprodukt des Kohlenhydrates ist, endlich zu Kohlendioxyd und Wasser oxydiert werden kann. Gleichzeitig mit der Oxydation der auf jeder Stufe dieses Oxydationsprozesses entstehenden intermediären Produkte des Kohlenhydrates kann nun eine Umwandlung der anorganischen Phosphorsäure in die Adenosintriphosphorsäure (A. T. P.) erfolgen. Und das Coenzym A nimmt von der hier entstandenen A.T.P. eine Phosphorsäure auf und mit dem SH-Radikal, welches der Reaktionspunkt des Coenzym A ist, kann sich dann eine Phosphorsäure verbinden. Die Fettsäure kann erst dadurch, dass dieses aktivierte Coenzym A sich mit ihrem Carboxyl-Radikal verbindet, aktiviert werden und wird zu β -Hydroxysäure und β -Ketosäure. Auf diese Weise durchläuft eine aktivierte Fettsäure einen vierstufigen Zyklus unter der Abgabe von vier Wasserstoff-Atomen und da entstehen eine Molekül Acetyl-Coenzym A und die um zwei Kohlenstoff-Atome verkürzte Fettsäure. Und durch die Wiederholung dieser Reaktion⁴²⁾, nämlich des Durchlaufs des Fettsäurezyklus LYNENS kann die Fettsäure völlig zum Acetyl-Coenzym A oxydiert werden

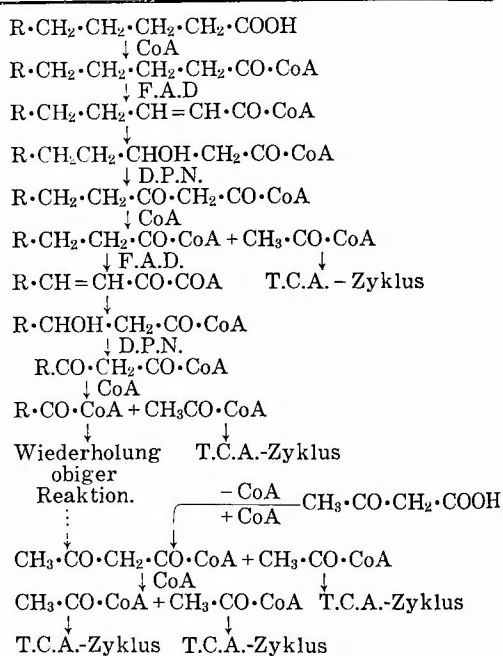
1, 4, 20, 23, 24, 25, 38, 45, 53). So kann man denn sagen, dass eben die intermediären Spaltprodukte, die durch Oxydation der oben genannten Brenztraubensäure entstehen, denjenigen "Sparker" abgeben, der die erstmalige Reaktion der Oxydation der Fettsäure veranlasst. Ferner ist es auch heute schon bekannt, dass das Acetyl-Coenzym A unter der Kondensation mit Oxalessigsäure Zitronensäure bildet und diese in den T. C. A.-Zyklus eingeführt wird^{12, 25, 44, 47}). Und bei der in diesem Zyklus erfolgenden oxydativen Decarboxylierung der α -Ketoglutaräure zu Bernsteinsäure spielt auch das Coenzym A eine grosse Rolle. So ist es heute fast selbstverständlich, welche wichtige Rolle die Pantothensäure für die Stoffwechselprozesse des Fettes spielt.

Man nimmt an, dass das Flavinenzym im menschlichen Körper grösstenteils in Form von F. A. D. (Flavin-Adenine-Dinucleotide), weniger in Form von F. M. D. (Flavin-Mononucleotide) und am wenigsten als isoliertes Flavin zu finden ist^{10, 54}) und zwar, dass das Flavinenzym im Körper ausschliesslich in Form von F. M. D. oder F. A. D. seine physiologischen Wirkungen entfaltet. In letzter Zeit ist aber durch GREEN¹²), OCHOA³¹), LYNEN⁵⁴) u. a. auch die Bedeutung der F. A. D. für die Oxydationsprozesse der Fettsäure bewiesen worden. Es ist auch klaggestellt worden, dass an den Oxydationsprozessen der Fettsäure ausser der F. A. D. auch die D. P. N. (Diphospho-Pyridine-Nucleotide) als Wasserstoffträger beteiligt ist (Zeichnung 15).

Auf diese Weise wird das infolge der Oxydation der Fettsäure entstandene Acetyl-Coenzym A unter der Kondensation mit Oxalessigsäure in den T. C. A.-Zyklus hineinführt und alle sich im Durchlauf dieses Zyklus befreienden Wasserstoff-Atome werden auch zum Pyridine-Flavoprotein-Enzym und zum Cytochrom-System transportiert, verbinden sich mit Oxygen und so kann die Fettsäure vollkommen zu Kohlendioxyd und Wasser oxydiert werden^{14, 34}). Und weil dieses Pyridine- und das Flavoprotein-Enzym, Niacin und Riboflavin enthalten^{7, 17, 25, 41, 51, 54}), so versteht es sich von selbst, dass diese Vitamine als Wasserstoffträger bei Oxydation der Fettsäure eine wichtige Rolle spielen. Und heute ist es gelungen, diese Vitamine aus Fettsäureoxydationsenzymen in Mitochondria rein zu isolieren^{19, 34}).

Aus den obigen Tatsachen ist es nun leicht ersichtlich, dass bei Infusion unserer Fettemulsion der gleichzeitige Gebrauch der oben genannten Vitamine in Erwägung gezogen werden muss und ferner dass, wie Professor SUDA¹⁹) klaggestellt hat, auch das Vitamin C gleichzeitig angewendet werden muss. Denn es ist auch schon festgestellt worden, dass der Mangel an Vitamin C zur Senkung der Aktivität der Eisen II-Ionen

Zeichnung 15. Oxydationsprozesse der Fettsäure.



führt, also eine Unaktivität der zum glatten Durchlauf des T. C. A.-Zyklus benötigten Aconitase mit sich bringt und infolgedessen die Richtung des oxydativen Abbaus der Fettsäure gänzlich zur Acetonkörpersbildung abgedrängt wird. Und dass dann der vollkommener oxydativer Abbau des Acetonkorpers nicht mehr erfolgen kann, auch wenn die dazu benötigten, auf dem T. C. A.-Zyklus aneinandergereihten Stoffe hinzugefügt werden, ist auch genügend klar geworden.

Aber die von mir untersuchte, Abwechselungen des im Serum befindlichen Fettes für prä- und postoperativen Phasen lässt schliessen, dass auch das aus dem Dépotfett mobilisierte Fett im menschlichen Körper störungslos und glatt verarbeitet und ausgenutzt werden kann, wenn man dabei gleichzeitig auch Riboflavin und Vitamin C gebraucht. Was Pantothen- und Nikotinsäure anbetrifft, so brauchen sie in Anbetracht ihrer grösseren Verbreitung als natürliche Hilfsquellen nicht so sehr in ernsthafte Erwägung gezogen zu werden. Es versteht sich aber von selbst, dass bei der Infusion unserer Fettemulsion ausser diesen Vitaminarten grundsätzlich auch Glukose und Vitamin B₁ mit verwendet werden müssen.

Die wichtige Rolle, die Glukose und Vitamin B₁ dabei spielen, ist nämlich die, dass dadurch die infolge des glatten Kohlenhydratstoffwechsels erzeugte A. T. P. die erste Reaktion der Oxydation von Fettsäure veranlasst und auf diese Weise die Erzeugung der Oxalessigsäure angeregt wird⁵²⁾, welche zur Einführung des dadurch entstandenen Acetyl-Coenzym A in den T. C. A.-Zyklus benötigt wird. In diesem Sinne wird die Mitverwendung von Glukose und Vitamin B₁ für die Infusion unserer Fettemulsion als unentbehrlich angesehen.

So ist es dann klar, dass unsere Sesamölemulsion bei Mitverwendung von geeigneter Menge von Glukose, Vitamin B₁, Riboflavin und Vitamin C in den menschlichen Körper intravenös eingespritzt und zur parenteralen Ernährungsverstärkung für prä- und postoperative Phasen, ohne Ansammlung vom Blutfett herbeizuführen, verwendet werden kann, dass dann das eingespritzte Fett gut verarbeitet und ausgenutzt und die Mobilisierung des Dépotfettes kontrolliert wird und dass zugleich eine auffallende Ersparung von Eiweiss erzielt wird und zur Aufrechterhaltung des Körpergewichts wirksam ist. Auch dass damit das allgemeine Befinden in der postoperativen Phase in hohem Grade verbessert werden kann, ist nun klar genug.

Weil nun aber diese Fettemulsion eine Art von Kolloidlösung ist, wird höchstwahrscheinlich durch ihre intravenöse Infusion natürlicherweise eine Veränderung des kolloidosmotischen Drucks des Serums verursacht. Und die Veränderung des Körpergewichts gehört zu den Problemen, welche erst dann erörtert werden können, wenn die Vorgänge des Wassermetabolismus bei der Infusion unserer Fettemulsion klar aufgefasst worden sind, und die infolgedessen den weiteren Forschungen vorbehalten sein mögen.

VI. SCHLUSS

Wie im obigen dargestellt ist, habe ich die intravenös einspritzbare Fettemulsion vom klinischen Gesichtspunkte aus stufenweise verbessert, die Abwechselungen des im Serum befindlichen Fettes in den prä- und postoperativen Phasen beobachtet und



die Einwirkungen unserer Fettemulsion auf das Serumfett und auf den Eiweissstoffwechsel ganz allgemein untersucht. So bin ich zu folgenden Schlüssen gelangt.

1. Die von uns endgültig hergestellte, 20%ige Sesamölemulsion kann ohne schädliche Nebenwirkungen in den menschlichen Körper intravenös eingespritzt werden kann, wenn nur dabei auf den oben erwähnten Kolloid-Schock genügend achtgegeben wird.

2. Bei der intravenösen Infusion unserer Fettemulsion ist es nötig, Glukose, Vitamin B₁, Riboflavin und Vitamin C mit zu verwenden. Was den Gebrauch von Nikotinsäure und Pantothensäure betrifft, so ist er, sofern es aus meinen Versuchsergebnissen zu schliessen ist, nicht so sehr nötig, es sei denn, dass besondere Verhältnisse ihn benötigen.

3. Die Abwechselungen des im Serum befindlichen Fettes in den prä- und postoperativen Phasen weist darauf hin, dass durch gewöhnliche Ernährungsverstärkung in Form von Bluttransfusion und Infusion von Glukose, Vitamin B₁, Vitamin C und RINGERScher Lösung eine glatte Ausnutzung des aus Dépotfett mobilisierten Fettes schwer zu erzielen ist, und dass zur wirksamen Ausnutzung des mobilisierten Fettes noch die Mitverwendung von Methionin und Riboflavin benötigt wird.

4. Die Infusion von 20%iger Sesamölemulsion in Menge von 100 cc pro Tag erspart den Eiweissverbrauch in der postoperativen Phase, unterdrückt die Mobilisierung des Dépotfettes und stattdessen wird ausschliesslich das eingespritzte Fett benutzt. Weiter ist es wohl anzunehmen, dass die Infusion dieser Emulsion auch zur Aufrechterhaltung des Körpergewichts wirksam ist.

5. Aus dem Obigen ist es klar, dass diese unsere Fettemulsion sich zum Zweck

Tafel 6. Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum vor und nach der Operation. (Magenresektion) (mg%)

Patient	K. H. (♂)	C. M. (♀)	K. Y. (♂)	K. A. (♂)	H. S. (♀)	K. H. (♂)	H. A. (♀)	S. K. (♂)
Lj.	48.	50.	55.	52.	48.	53.	55.	59.
Diagnose	Duodenalulcus	Magenulcus	Magenulcus	Magenulcus	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenkrebs
vor der Operation	371	307	498	400	379	314	399	401
nach der Operation	345	290	491	315	390	322	278	391
1	325	368	334	280	548	290	231	457
3	429	369	424	395	556	419	352	474
5	423	384	449	500	613	432	312	429
7	564	335	508	510	585	386	294	391
9	271	351	312	449	549	384	363	322
11	271	271	323	370	554	313	277	359
13	284	292	408	290	475	289	325	266

Tafel 7. Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes sowie des Phosphatides im Serum vor und nach der Operation. (Magenresektion) (mg%)

Patient	K. Y. (♂)		K. Y. (♂)		H. T. (♂)		H. M. (♂)		H. K. (♂)	
Lj.	24.		40.		29.		62.		51.	
Diagnose	Magenulcus		Magenulcus		Magenptose		Magenptose		Magenkrebs	
im Serum Tage	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid
vor der Operation	13	159	89	235	95	232	155	172	119	187
nach der Operation	0	137	42	158	95	180	71	82	98	159
1	133	162	36	70	140	173	188	104	125	145
3	170	206	244	139	119	187	83	191	85	142
5	0	127	50	225	59	120	40	135	75	151
7	31	171	91	111	40	131	48	67	51	157
9	0	196	80	123	4	138	0	142	88	142
11	43	232	139	135	115	141	24	100		
13	25	225	168	126	131	153	38	187		

Tafel 8. Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Methionin und Riboflavin in den postoperativen Tagen. (mg%)

Patient	S.A. (♂)	E.F. (♂)	T.H. (♂)	T.Y. (♀)	K.N. (♂)	K.K. (♂)	Y.I. (♀)	T.Y. (♂)	S.K. (♀)	N.O. (♀)	C.H. (♂)	S.Y. (♂)
Lj.	47.	46.	36.	62.	64.	57.	29.	24.	45.	55.	49.	55.
Diagnose	Magenulcus	Magenulcus	chr. Gastritis	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenulcus	Magenkrebs	Duodenalulcus	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenkrebs
Mittel Tage	l-Methionin	l-Methionin	l-Methionin	l-Methionin	l-Methionin	Vitamin B ₂	Vitamin B ₂	l-Methionin Vitamin B ₂	l-Methionin Vitamin B ₂	l-Methionin Vitamin B ₂	l-Methionin Vitamin B ₂	l-Methionin Vitamin B ₂
vor der Operation	269	242	377	413	251	401	410	332	265	372	300	408
nach der Operation	281	252	324	458	271	426	389	275	294	409	277	426
1	326	216	368	402	238	377	390	293	275	306	267	376
3	342	208	316	402	312	340	439	283	369	378	265	412
5	329	224	346	423	323	377	457	297	325	444	329	418
7	242	248	391	416	327	373	425	229	352	410	317	455
9	232	208	348	511	254	311	446	222	340	420	340	412
11	297		300	396	302	302	439	252	300	381		367
13			272	352	254		438	216	386	343		355

Tafel 9. Die Abwechslungen der Konzentration des Neutralfettes sowie des Phosphatides im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Methionin und Riboflavin in den postoperativen Tagen. (mg%)

Patient	S. Y. (♂)		G. H. (♂)		T. I. (♀)		R. W. (♂)	
Lj.	53.		46.		52.		47.	
Diagnose	Magenkrebs		Magenkrebs		Magenkrebs		Magenulcus	
Mittel	l-Methionin		l-Methionin		l-Methionin.		Vitamin B ₂	
im Serum Tage	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid
vor der Operation	35	162	65	162	68	138	83	166
nach der Operation	73	261	47	116	68	123	53	165
1	26	252	101	105	98	105	77	191
3	48	227	108	172	74	151	113	157
5	166	217	70	157	124	135	43	127
7	158	210	45	108	40	192	36	191
9	77	131	0	82	40	232	11	202
11	120	142	69	176	206	135	191	67
13	82	108	107	214	182	195	47	142

Patient	M. Y. (♂)		E. Y. (♀)		H. N. (♀)		S. Y. (♂)		K. S. (♂)	
Lj.	65.		51.		49.		63.		39.	
Diagnose	Magenkrebs		Magenkrebs		Magenulcus		Magenkrebs		Magenkrebs	
Mittel	Vitamin B ₂		Vitamin B ₂		l-Methionin Vitamin B ₂		l-Methionin Vitamin B ₂		l-Methionin Vitamin B ₂	
im Serum Tage	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid
vor der Operation	52	223	152	242	32	161	127	178	131	150
nach der Operation	70	195	89	180	73	146	104	150	0	127
1	103	195	100	232	58	159	140	112	3	135
3	67	173	56	178	81	147	95	135	83	131
5	80	183	74	180	68	138	43	183	5	142
7	59	172	200	176	16	202	25	52	101	71
9	140	183	61	56	51	198	44	105	110	220
11	84	180	43	135	31	190	47	116	44	116
13	40	175	135	165	140	168	35	150	120	96

Tafel 10. Die Abwechselungen der Konzentration der gesamten Fettsäure im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Fetteulsion für die prä- und postoperativen Tage. (mg%)

Patient	T. S. (♂)	S. H. (♂)	H. O. (♂)	M. N. (♂)	K. A. (♂)	Y. M. (♂)	K. Y. (♂)	S. T. (♂)	Y. O. (♂)	K. I. (♀)
Lj.	31.	27.	48.	31.	46.	60.	48.	56.	48.	63.
Diagnose	Duodenalulcus	Magenulcus	Magenulcus	Duodenalulcus	Magenulcus	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenkrebs	Magenkrebs
Tage										
- 3	285	282	276	350	474	386	390	312	366	744
- 1	308	310	289	354	453	424	386	352	384	703
vor der Operation	239	369	303	324	413	399	390	345	419	661
nach der Operation	279	375	347	321	425	384	457	401	359	565
1	224	360	347	307	360	453	447	375	360	466
3	230	410	450	289	407	474	445	408	390	590
5	331	395	453	366	454	485	369	345	325	602
7	282	307	376	256	463	454	345	384	401	543
9	236	372	400	318	445	423	322	310	357	200
11	256	374	383	316	484	400	335	343	322	200
13	389	327	300	348	454	322	370	307	315	331

Tafel 11. Die Abwechselungen der Konzentration des Neutralfettes sowie des Phosphatides im Serum vor und nach der Operation (Magenresektion) bei fortlaufender Infusion von Fetteulsion für die prä- und postoperativen Tage. (mg%)

Patient	T. S. (♂)		S. H. (♂)		H. O. (♂)		M. N. (♂)		K. A. (♂)	
Lj.	31.		27.		48.		31.		46.	
Diagnose	Duodenalulcus		Magenulcus		Magenulcus		Duodenalulcus		Magenulcus	
im Serum	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid	Neutralfett	Phosphatid
Tage										
- 3	84	185	154	154	95	225	148	182	148	235
- 1	102	202	130	138	62	205	86	195	78	255
vor der Operation	55	198	177	157	0	176	118	187	119	250
nach der Operation	61	127	101	146	47	142	74	172	154	217
1	91	153	106	255	20	165	142	221	152	206
3	76	154	170	228	113	176	165	180	149	221
5	177	161	167	210	188	180	127	137	220	108
7	138	112	85	201	130	153	101	101	163	213
9	123	172	190	142	110	101	112	146	160	195
11	101	157	206	120	140	147	97	165	53	194
13	106	188	166	111	110	202	88	195	95	195

Tafel 12. Das Stickstoffgleichgewicht vor und nach der Operation. (Magenresektion)

Patient	M.O. (♀)	M.W. (♂)	K.N. (♂)	K.O. (♂)	H.I. (♂)	K.K. (♂)	U.M. (♂)	I.T. (♂)	T.M. (♂)	N.O. (♂)	S.N. (♂)	M.K. (♂)
Lj.	23.	30.	52.	49.	65.	40.	51.	65.	58.	50.	59.	42.
Diagnose	Magen- ulcus	Magen- ptose	Duodenal- ulcus	Magen- ulcus	Magen- ptose	Duodenal- ulcus	Magen- krebs	Magen- krebs	Magen- krebs	Magen- krebs	Magen- krebs	Magen- krebs
Tage												
- 2	+ 3.206		- 3.154		+ 0.698	+ 1.376	+ 8.964	- 4.269	+ 4.686	+ 5.619	- 7.872	+ 7.493
- 1	- 6.959	- 5.543	+ 6.056	+ 0.305	+ 4.042	+ 5.749	+ 1.449	+ 4.367	+ 2.988	+ 4.324	- 4.671	+ 10.471
Operation	- 7.389	- 4.165	+ 2.012	- 1.429	- 1.196	- 4.729	- 7.696	- 5.804	- 1.949	- 8.443	- 13.741	- 6.793
1	- 19.343	- 10.476	- 5.136	- 10.157	- 5.543	- 9.731	- 11.930	- 8.140	- 4.259	- 11.650	- 20.162	- 11.976
2	- 21.273	- 19.299	- 8.843	- 13.005	- 6.581	- 16.497	- 10.093	- 42.328	- 9.150	- 14.489	- 33.188	- 14.271
3	- 18.274	- 23.398	- 11.321	- 12.327	- 9.812	- 20.341	- 23.553	- 20.430	- 11.094	- 15.161	- 23.657	- 10.349
4	- 14.182	- 20.368	- 10.202	- 13.792	- 10.605	- 17.497	- 14.897	- 22.268	- 9.642	- 11.307	- 24.139	- 13.241
5	- 3.200	- 19.679	- 7.646	- 7.325	- 19.000	- 14.732	- 12.154	- 6.874	- 15.928	- 12.003	- 11.068	- 14.734
6	- 3.999	- 19.039	- 30.962	- 1.592	- 18.407	- 12.479	- 9.989	- 3.837	- 12.594	- 7.242	- 9.450	- 11.417
7	- 8.121	- 9.068	- 9.053	- 2.820	- 10.038	- 7.096	- 7.426	- 1.586	+ 0.973	- 9.636	- 11.930	- 7.421
8	+ 3.118	- 9.314	- 5.444	+ 1.541	- 9.399	- 5.472	- 5.321	- 3.158	- 2.229	- 3.472	- 12.460	- 2.471
9	+ 7.268	- 6.388	- 4.286	+ 7.398	- 2.386	- 2.342	+ 3.427	- 2.050	+ 1.135	- 4.692	- 2.843	- 3.496
10	+ 6.664	+ 2.136	+ 1.600	+ 5.662	- 0.188	+ 0.341	+ 2.345	- 4.669	+ 3.164	+ 0.243	+ 3.191	- 2.417
11	+ 4.715	+ 0.810	+ 9.848	+ 1.303	+ 4.372	+ 3.472	+ 4.221	- 0.786	- 2.066	+ 1.342	+ 3.291	- 3.472

Tafel 13. Das Stickstoffgleichgewicht vor und nach der Operation (Magenresektion) bei der Verwendung von Fetteulsion für die prä- und postoperativen Tage.

Patient	S.H. (♂)	H.O. (♂)	M.N. (♂)	K.A. (♂)	N.S. (♂)	K.Y. (♂)	T.M. (♂)	I.O. (♂)	Y.M. (♂)	S.T. (♂)	K.Y. (♂)	Y.O. (♂)
Lj.	27.	48.	31.	46.	31.	56.	45.	40.	60.	56.	48.	48.
Dianose	Magen- ulcus	Magen- ulcus	Duodenal- ulcus	Magen- ulcus	Magen- ptose	Magen- ulcus	Magen- ulcus	Magen- krebs	Magen- krebs	Magen- krebs	Magen- krebs	Magen- krebs
Tage												
- 2	+ 11.361	+ 3.799	- 1.441	- 1.025	+ 5.437	+ 5.672	- 4.361	- 2.416	+ 2.479	+ 2.142	+ 1.432	+ 1.446
- 1	+ 5.337	+ 5.045	- 1.315	- 4.222	+ 3.497	+ 2.324	- 4.292	+ 3.924	+ 9.767	+ 2.341	- 2.493	+ 3.427
Operation	+ 1.279	- 9.030	- 1.850	- 8.344	- 7.476	- 4.342	- 5.472	- 8.472	- 5.749	- 5.401	- 3.142	- 3.476
1	- 15.065	- 13.080	- 6.300	- 11.764	- 9.417	- 11.204	- 1.972	- 3.476	- 12.767	- 9.807	- 7.024	- 8.736
2	- 16.208	- 11.542	- 14.481	- 10.092	- 8.427	- 10.347	- 8.744	- 9.736	- 8.848	- 10.841	- 5.736	- 6.341
3	- 15.242	- 13.859	- 11.071	- 8.612	- 7.247	- 14.364	- 6.049	- 11.472	- 15.428	- 9.741	- 6.411	- 7.221
4	- 17.649	- 5.166	- 11.037	- 6.040	- 5.496	- 10.214	- 1.472	- 10.496	- 13.729	- 13.436	- 4.736	- 6.340
5	- 8.602	- 3.155	- 6.062	- 10.036	- 3.747	- 4.367	- 3.471	- 18.494	+ 1.479	- 8.724	- 1.342	- 5.341
6	- 7.092	- 1.396	+ 3.069	- 6.059	+ 4.249	+ 1.324	+ 0.342	- 4.721	+ 2.764	+ 0.421	+ 3.471	- 2.496
7	+ 1.325	+ 1.599	+ 0.927	+ 6.052	+ 6.276	+ 6.324	- 2.349	+ 0.341	+ 4.972	- 5.324	+ 2.476	+ 0.421
8	+ 11.534	+ 1.996	+ 2.387	+ 2.930	+ 7.424	+ 2.724	+ 3.476	+ 5.721	+ 0.325	+ 5.436	+ 5.964	+ 5.411
9	+ 11.417	+ 3.362	- 0.638	+ 12.761	+ 4.324	+ 4.324	+ 5.496	+ 7.496	+ 3.493	+ 3.741	+ 4.324	+ 3.421
10	- 5.750	+ 3.262	- 0.647	+ 7.306	+ 6.124	+ 8.042	+ 4.372	+ 2.341	+ 0.247	+ 4.421	+ 1.476	+ 2.963
11	+ 2.001	+ 2.126	+ 5.918	+ 5.956	+ 6.475	+ 6.342	+ 8.241	+ 3.472	+ 2.369	- 0.341	- 2.436	+ 2.947

der klinischen Verwendung wohl bewähren kann und ihre Infusion bedeutende Ernährungseffekte mit sich bringt.

Der Verfasser ist Herrn Dr. Y. HIKASA, Dozent d. Klinik, gegenüber zu aufrichtigstem Dank verpflichtet, der sich durch den ganzen Verlauf dieser meiner Forschung hindurch der Mühe unterzog, mich mit seinen wertvollen Andeutungen und Beurteilungen zu unterstützen.

Diese Forschung ist zum Teil auch durch den Fanols zur Beförderung der Wissenschaften im Kultusministeriums unterstützt worden.

Literaturen

1) Akasawa, T.: Biochemie von Coenzym A. "Koso-Kagaku no Shinpo" (Fortschritte der Enzymologie.). 5-1; 42, 1954. 2) Asada, S.: Histochemical studies on the intravenously infused fat emulsion. Arch. Jap. Chir., 22; 77, 217, 1953. Acta Med. Univ. Kyoto, 31; 171, 1954. 3) Baldwin, E.: Dynamic aspect of biochemistry. 1952. 4) Beinert, H.: Studies on the fatty acid oxidizing system of animal tissue. II. β -ketoacyl derivatives of coenzyme A. J. Biol. Chem., 205; 575, 1953. 5) Bloor, W. R.: Studies on blood fat. I. Variations in the fat content of the blood under approximately normal condition. J. Biol. Chem., 19; 1, 1914. 6) Elvehjem, L. A.: Nutritional requirements of man. Ind. Eng. Chem., 33; 707, 1941. 7) Euler, H. V. & Schlenk, F.: Co-Zymase. Z. physiol. Chem., 246; 61, 1937. 8) Flexsner, L. A. & Farkas, W. G.: Cited from Vitamins, 5; 266, 1952. 9) Fujii, M.: "Seikagaku-Jikkenho" (Biochemische Experimentalmethode.) 1949. 10) Fujiwara, M.: Über die Menge von Vitamin B₂ im Blut bei gesunden Erwachsenen. Vitamin, 7; 191, 1954. 11) Gergely, J., Hele, P. & Ramarkishman, C. V.: Succinyl and acetyl coenzyme A deacylase. J. Biol. Chem., 198; 323, 1952. 12) Green, D. E., Goldman, D. S., Mii, S. & Beinert, H.: The acetoacetate activation and cleavage enzyme system. J. Biol. Chem., 202; 137, 1953. 13) Hara, M. & Suda, M.: Acetone body formation and mitochondrial enzyme system activity. Symp. Enzym. Chem., 9; 66, 1954. 14) Hashino, H.: Experimental studies on fat metabolism from the view-point of ketone body formation. Arch. Jap. Chir., 24; 488, 1955. 15) Hikasa, Y.: Studies on the intravenous administration of fat emulsion prepared by high pressure jet. Rev. Phys. Chem. Jap., 12; 83, 1952. Hikasa, Y., Asada, S., Zaitzu, A., Tsukada, A. & Nakata, A.: Studies on the intravenous administration of fat emulsion. Arch. Jap. Chir., 21; 1, 1952. Hikasa, Y., Ishigami, K. et al.: Studies on the intravenous administration of fat

emulsion. J. Jap. Surg. Soc., 52; 298, 1951. 16) Izukura, T.: unveröffentlicht. 17) Karrer, P. & Warburg, O.: Jodmethylat des Nicotinsäureamids. Biochem. Z., 285; 297, 1936. 18) Kaufman, S., Gilvarg, C., Cori, O. & Ochoa, S.: Enzymatic oxidation of α -ketoglutarate and coupled phosphorylation. J. Biol. Chem., 203; 869, 1953. 19) Kennedy, E. P. & Lehninger, A. L.: The products of oxidation of fatty acids by isolated rat liver mitochondria. J. Biol. Chem., 185; 275, 1950. 20) Kornberg, A. & Pricer, W. E. Jr.: Enzymatic synthesis of the coenzyme A derivatives of long chain fatty acids. J. Biol. Chem., 204; 329, 1953. 21) Koyanagi, T. & Matsuoka, M.: Forschungen über die physiologischen Wirkungen von Vitamin B₂. "Igaku to Seibutsugaku." (Medizinische Wissenschaft und Biologie.), 13; 258, 1948. 14; 90, 1949. Koyanagi, T.: Natürliche Hilfsquellen von Vitamin B₂ und seine physiologischen Wirkung. Vitamin., 1; 281, 1949. Koyangi, T.: Beibringung von Fett und Forderungsmenge von Vitamin B₂ bei Kiehlein. Vitamin., 6; 171, 1953. 22) Lehninger, A. L.: On the activation of fatty acid oxidation. J. Biol. Chem., 161; 437, 1945. 23) Lipman, F.: On chemistry and function of coenzyme A. Bact. Rev., 17; 1, 1953. 24) Lynen, F., Wessely, L., Wieland, O. & Rueff, L.: Zur β -Oxydation der Fettsäure. Angew. Chem., 64; 687, 1952. Lynen, F.: Functional group of coenzyme A its metabolic relations, especially in the fatty acid cycle. Fed. Proc., 12; 683, 1953. 25) Mahler, H. R.: Role of coenzyme A in fatty acid metabolism. Fed. Proc., 12; 694, 1953. Mahler, H. R.: Studies on the fatty acid oxidizing system of animal tissues. IV. The prosthetic group of butyryl coenzyme A dehydrogenase. J. Biol. Chem., 206; 13, 1951. 26) Mann, G. V., Geyer, R. P. Watkin, D. M. & Stare, F. J.: Parenteral nutrition. IX. Fat emulsion for intravenous nutrition in man. J. Lab. & Clin. Med. 34; 699, 1949. 27) Masaki, T.: Über den Entstehungsmechanismus des Schocks infolge von intravenöser Injektion von Arzneimitteln. Beson-

- dere Vorträge, gehalten in der 14. Generalversammlung der Japanischen Medizinischen Gesellschaft, zusammengefasst von derselben Generalversammlung. 475, 1955. 28) McKibbin, J.M., Ferry, R.M. Jr. & Stare, F.J.: Parenteral nutrition. II. The utilization of emulsified fat given intravenously. *J. Clin. Invest.*, **25**; 679, 1946. 29) Moeller, H.C., Usar, M.C.: Study of two intravenous fat emulsion in human subject. *J. Lab. & Clin. Med.*, **46**; 450, 1955. 30) Moore, F.D.: Bodily Changes in Surgical Convalescence. *Ann. Surg.*, **137**; 289, 1953. 31) Nakata, K.: Experimental studies on fat metabolism in the lung. *Arch. Jap. Chir.*, **23**; 445, 1954. 32) Nath, M.C. & Chakrabarti, C. H.: Effect of acetate and β -hydroxybutyrate on riboflavin and nicotinic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **82**; 5, 1953. 33) Novelli, G.D., Kaplan, N. O. & Lipman, F.: The liberation of pantothenic acid from coenzyme A. *J. Biol. Chem.*, **177**; 97, 1949. 34) Ochoa, S. & Rossiter, R. J.: Flavin adenine dinucleotide in rat tissue. *Biochem. J.*, **33**; 2008, 1939. 35) Osa, H.: Experimental studies on the intravenous administration of a fat emulsion for nutritional purposes. *Arch. Jap. Chir.*, **25**; 154, 1956. 36) Otani, S.: On mechanism of adverse reactions caused by intravenous administration of fat emulsion. *Arch. Jap. Chir.*, **25**; 172, 1956. 37) Saito, M.: Klinische chemische Untersuchungen vermittelt des Elektrokolorimeters. 1953. 38) Sanadi, D. R. & Littlefield, J. W.: Studies on α -ketoglutaric oxidase. III. Role of coenzyme A and diphosphopyridine nucleotide. *J. Biol. Chem.*, **201**; 103, 1953. 39) Satoyoshi, E.: Einwirkungen der Fettaufnahme auf die Metabolie von Vitamin B₂. *Vitamin.*, **5**; 506, 509, 1952. 40) Seno, A.: A study of the fat metabolism in the isolated perfused liver. *Arch. Jap. Chir.*, **24**; 179, 1955. 41) Seubert, W. & Lynen, F.: Enzymes of the fatty acid cycle. II. Ethylen reductase. *J.A.C.S.*, **25**; 2787, 1953. 42) Shafiroff, B.G.P. & Frank, C.: A homogeneous emulsion of fat, protein and glucose for intravenous administration. *Science.*, **106**; 474, 1947. Shafiroff, B.G.P., Hulholland, J. H., Roth, E. & Baron, H. C.: The intravenous administration of a combined fat emulsion into surgical patient. *Surg. Gynec. & Obst.*, **89**; 398, 1949. Shafiroff, B. G. P., Hulholland, J. H., Roth, E. & Baron, H.C.: Intravenous infusions of a combined fat emulsion into human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **70**; 343, 1949. Shafiroff, B. G. P., Hulholland, J. H. & Roth, E.: Intravenous infusion of concentrated combined fat emulsion into human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **72**; 543, 1949. Shafiroff, B.G.P. & Hulholland, J. H.: Effects on human subjects of high caloric potency. *Ann. Surg.*, **133**; 145, 1951. Shafiroff, B. G. P., Hulholland, J. H. & Baron, H. C.: intravenous infusions into human subjects of fractionated coconut oil emulsion. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **79**; 721, 1952. Shafiroff, B. G. P. & Hulholland, J. H.: Effects of intravenous infusion of experimental "Instant" fat emulsion into volunteer subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **91**; 111, 1956. 43) Shirotani, K.: unveröffentlicht. 44) Stadtman, E., Doudoroff, M. & Lipman, F.: The mechanism of acetoacetyl synthesis. *J. Biol. Chem.*, **191**; 377, 1951. 45) Stern, J.R., Coon, M.J. & Campillo, A.: Acetoacetyl coenzyme A as intermediate in the enzymatic breakdown and synthesis of acetoacetate. *J.A.C.S.*, **75**; 1517, 1953. 46) Takeda, S.: Experimental studies on the effect of riboflavin following the intravenous administration of fat emulsion. *Arch. Jap. Chir.*, **25**; 221, 1956. 47) Tan, N.: unveröffentlicht. 48) Tsukada, A.: Studies on the intravenous administration of the fat emulsion in the light of protein metabolism. *Arch. Jap. Chir.*, **23**; 215, 1954. 49) Tucker, H. F. & Eckstein, H. H. C.: The effect of supplementary methionine and cystine on the production of fatty livers by diet. *J. Biol. Chem.*, **121**; 479, 1937. 50) Van de Kamer, J. H.: Rapid method for the determination of fat in feces. *J. Biol. Chem.*, **177**; 347, 1949. 51) Warburg, O., Christian, W. & Griesse, A.: Wasserstoffübertragendes Co-Ferment, seine Zusammensetzung und Wirkungsweise. *Biochem. Z.*, **282**; 157, 1935. 52) Werkman, C.H. & Wood, H.G.: Heterotropic assimilation of carbon dioxide. *Adv. Enzymolog.*, **2**; 135, 1942. 53) Yadaya, R.: Chemie von Coenzym A. "Sogo-Igaku." (Synthetische Medizin.), **11**; 373, 1954. 54) Yagi, K.: Flavin. 1951. 55) Yasuda, M. & Ono, K.: Fett im Blut. "Igaku no Ayumi." (Der Gang der medizinischen Wissenschaft.), **13**; 144, 1952. 56) Zaitzu, A.: Experimental studies on fat metabolism in tuberculosis. *Arch. Jap. Chir.*, **23**; 77, 1954.

和文抄録

経静脈性脂肪注入に関する臨床的観察

巽

亘

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導 青柳安誠 教授）

教室創製の経静脈性輸入可能な脂肪乳剤を臨床的地から漸次改善し、又手術（胃切除術）時の術前、術後の血清脂質の消長を手術前後2週間に亘り観察すると共に、本脂肪乳剤を手術前後の非経口的栄養の目的で使用した際と同血清脂質の消長に及ぼす影響並びに蛋白代謝に及ぼす影響を概括的に検討し、次のような認識に達した。

(1) 我々の最後に作製した20%ゴマ油乳剤は、コロイド・ショックという事実を考慮に入れた注入法さえ施行すれば、副作用を認めることなく、之を人体静脈内へ注入し得る。

(2) 本脂肪乳剤の人体静脈内注入に当つては、葡萄糖、ビタミンB₁、リボフラビン、ビタミンCの併用を行う必要がある。併しニコチン酸アミド、パントテン酸の併用は特別事情なき限り人体に於ては強いて行うに及

ばないもののようである。

(3) 術前、術後の血清脂質の消長からみる時は、輸血、葡萄糖、ビタミンB₁、ビタミンC、リンゲル氏液の注入による栄養補給のみでは貯蔵脂肪からの動員脂肪の利用は円滑に行われ難い。而し動員脂肪を有効に利用せしめたるためには更にメチオニン、リボフラビンの併用が必要である。

(4) 20%ゴマ乳剤の1日、100ccの宛注入は術後の蛋白消費を節約せしめ、同時に貯蔵脂肪の動員を抑制し、注入脂肪が之に代り専ら利用せられる。斯くして体重の保持にも本乳剤の使用は有効に働くものと思われる。

以上の諸点から本脂肪乳剤は臨床的に使用することができ而も充分に栄養学的効果をもたらすものであることが明かである。